

441

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 Th.



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

TRAVAIL DU SERVICE ET DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

BACTÉRIOTHÉRAPIE
DES INFECTIONS TYPHOÏDIQUES
ET PARATYPHOÏDIQUES

PAR

GUSMAN THIBAUT

Ancien Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1920

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : M. POUCHET

Professeurs.....

MM.

Anatomie.....	NICOLAS
Médecine opératoire.....	CUNEO
Physiologie.....	CH. RICHET
Physique médicale.....	WEISS
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ
Bactériologie.....	BEZANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générale.....	M. LABBE
Pathologie médicale.....	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.....	GOSSET
Anatomie pathologique.....	LETULLE
Histologie.....	PRENANT
Opérations et appareils.....	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET
Thérapeutique.....	CARNOT
Hygiène.....	BERNARD
Médecine légale.....	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale.....	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	HUTINEL
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.....	DUPRE
Maladies des enfants.....	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.....	PIERRE DELBET
Clinique des maladies contagieuses.....	QUENU
	LEJARS
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN
	DE LAPERSONNE
Clinique ophthalmologique.....	LEGUEU
Clinique des maladies des voies urinaires.....	
	BAR
Clinique d'accouchement.....	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.....	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.....	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.....	ALBERT ROBIN
Clinique d'otorhino laryngologie.....	SEBILEAU

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	JEANNIN	LEPER	ROUSSY
BRANCA	JOUSSET ANDRÉ	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LABBE (HENRI)	MULON	SCHWARTZ (A)
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
DESMARET	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
GOUGERO	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GREGG	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GUENIC	LEREBOULLET	RIBIERRE	
GUILLAI	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MÈRE, A MON PÈRE,

*dont la vie toute de travail, de bonté et
de dévouement demeure pour nous le
plus bel exemple.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A MES PREMIERS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DES
SCIENCES DE POITIERS

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE POITIERS

DOCTEUR DELAUNAY

DOCTEUR MORICHAU-BEAUCHANT

DOCTEUR PETIT

DOCTEUR BARNSBY

DOCTEUR MALAPERT

DOCTEUR CHRÉTIEN

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Stage :

PROFESSEUR LANDOUZY (*in memoriam*)

MM. LES PROFESSEURS QUÉNU, P. DUVAL,

KIRMISSON

Externat :

PROFESSEUR F. BEZANÇON

PROFESSEUR-AGRÉGÉ MARION, PROFESSEUR-AGRÉGÉ GARNIER, PROFESSEUR-AGRÉGÉ NETTER, PROFESSEUR PINARD, DOCTEUR FOURNIER, DOCTEUR RUDAUX.

A MM. LES DOCTEURS.

PROFESSEUR M. LABBÉ, PROFESSEUR-AGRÉGÉ LEGRY, S. I. DE JONG, WEILL-HALLÉ, MÉDECINS DES HÔPITAUX, PROFESSEUR-AGRÉGÉ MAUCLAIRE, SOULIGOUX, CHIRURGIENS DES HÔPITAUX, PROFESSEUR-AGRÉGÉ GOUGEROT, PROFESSEUR-AGRÉGÉ DEBRÉ.

A MES MAÎTRES DANS LES LABORATOIRES

MM. LES PROFESSEURS BEZANÇON, LETULLE, NICOLLE, PROFESSEUR-AGRÉGÉ PHILIBERT, DOCTEUR BERGERON

A MM. LES DOCTEURS RANQUE ET SÉNEZ

*que nous remercions ici d'avoir mis
toute leurs connaissances et leurs recherches à notre disposition.*

A MM. DEBAINS, JOUAN, TRUCHE, LEGROUX,
LOISEAU, SALIMBENI

DE L'INSTITUT PASTEUR

A MM. LES DOCTEURS LANGERON, QUENTIN,
P. DELBET, H. SICARD, DURAND, DALSACE,
BOUCHET

A MES AMIS :

RUBINSTEIN, E. LANCEREAUX ET E. NORMAND

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DE L'HOPITAL BOUCICAUT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Au maître très honoré qui voulut bien m'agrée
pendant trois ans dans son service
en qualité de délégué dans les fonctions
d'interne et de préparateur à son labo-
ratoire de bactériologie de la Faculté, je
dédie cette thèse.*

HISTORIQUE

Depuis plusieurs années, tant en France qu'à l'étranger, les méthodes bactériothérapiques ont suscité de nombreuses recherches.

C'est aux travaux de l'immortel Pasteur que nous devons les principes fondamentaux de la vaccinothérapie. La méthode pastoriennne fut appliquée par plusieurs auteurs : Roux et Chamberland contre le vibrion septique, Bouchard et Charrin contre le bacille pyocyanique.

A la suite des remarquables travaux de Chantemesse et Widal (1887-1888), la vaccination antityphique est étudiée dans tous les pays.

Chantemesse et Widal, dans une série de notes publiées en 1888 à l'Académie de Médecine, établissent qu'il est possible de déterminer une septicémie éberthienne chez certains animaux en leur inoculant des cultures de bacille typhique.

Dans une seconde série d'expériences, ils réussissent à vacciner les animaux contre le bacille d'Eberth en injectant à ces animaux des cultures de bacilles tués à l'autoclave à 120° pendant dix minutes.

Chantemesse et Widal établissent ainsi que l'inoculation de bacilles tués préserve les animaux contre l'action des bacilles vivants ; c'est le principe des vaccinations

actuelles. Ces deux auteurs sont les précurseurs de la vaccinothérapie antityphique.

C'est à l'étranger que l'on va faire les premiers essais de bactériothérapie humaine. En 1893, elle est appliquée par E. Fraenkel à Hambourg ; il publie les résultats encourageants obtenus en traitant 57 malades par cette méthode. En 1895, Beumer et Peiper communiquent quelques observations.

Mais les belles recherches de Wright sur les opsonines vont ouvrir la voie à de nombreux chercheurs. En Angleterre, en Allemagne, paraissent de nombreux travaux sur la question ; ce sont les observations de Petruschki, de Richardson, de Pescarolo, de Nichols, de Sappington, de Hollès, de Simons, de Mac Laughlin, de Pfeiffer et Kolle.

Pendant cette même période (1895-1908), la vaccination préventive faisait ses preuves et était utilisée par les Allemands au Cameroun, par Wright aux Indes, par Russell aux Etats-Unis. Dans ce pays, en raison des brillants résultats obtenus, la vaccination antityphique préventive devient obligatoire dans l'armée américaine.

En France, malgré les premières découvertes, malgré les faits observés, ce n'est qu'en 1911-1912, vingt-trois ans après les premiers travaux de Chantemesse et Widal, que l'on commence à faire l'essai de la bactériothérapie dans la fièvre typhoïde.

En 1913, de nombreuses communications sont faites sur ce sujet à la Société médicale des Hôpitaux. Chaque auteur donne la préférence soit au vaccin chauffé : Chantemesse, Sacquépée, Josué et Belloir ; soit au vaccin à

l'éther de Vincent : Thiroloix, Dufour, P. E. Weil, Variot, Weil-Hallé, Garnier ; soit aux vaccins sensibilisés de Besredka : Netter, Boinet.

Les médecins étrangers utilisent surtout les vaccins chauffés : Gray, Watters publient de nombreuses observations ; Petrowitch, à Uskub, donne une statistique de 680 observations.

Au cours de la grande guerre 1914-1918, la fièvre typhoïde a menacé les armées en campagne, surtout pendant les deux premières années. La vaccination préventive appliquée sur une large échelle a fait disparaître un fléau qui décimait les troupes. Toutes les recherches antérieures, toutes les prévisions sur la valeur de la vaccination antityphique préventive se sont réalisées, et la vaccination préventive est devenue obligatoire dans l'armée française et la plupart des armées alliées.

Au cours de cette même guerre, la vaccinothérapie antityphique a été utilisée par de nombreux auteurs. C'est à l'étranger, dans les pays anglo-saxons que paraissent les recherches les plus nombreuses. Nous ne citerons seulement que les noms de von Koryani, d'Eggerth et de Goldscheider en Allemagne, ceux de Williams, de Wilts-hire, de Cuddy en Angleterre, de Gay, de Teague et Williams, de Whittington en Amérique ; de Castellani à Colombo.

En France, plusieurs auteurs parmi lesquels Méry, Petzetakis, Rathery et Michel, Mauté, Ranque et Sénéz ont publié un certain nombre d'observations sur la bactériothérapie typhique.

En Argentine, le D^r Escuder Nunez a étudié l'action de la vaccinothérapie avec les vaccins iodés.

Nous-même, dans le service de notre maître, M. le Professeur Bezançon, dans le service de M. le Professeur-agrégé Legry, nous avons étudié l'action de la vaccinothérapie antityphique en utilisant des vaccins iodés ou chauffés.

Ce sont ces observations que nous voulons publier dans ce modeste travail et exposer les résultats obtenus.

Les Vaccins antityphoïdiques

Les vaccins employés pour la vaccination préventive peuvent être utilisés pour la vaccinothérapie. La dose utilisée dans la vaccination curative est toujours moins élevée que dans la vaccination préventive.

On peut diviser les vaccins en deux groupes :

Les autolysats et les vaccins proprement dits.

Autolysats. — On utilise les produits d'extraction des microbes.

Wassermann, le premier, eut l'idée d'employer les autolysats. Il émulsionne des cultures de bacilles dans de l'eau distillée. Il tue les bacilles par un chauffage à 60° pendant 24 heures, puis étuve à 37° pendant 5 jours. Il filtre ensuite l'émulsion sur bougie Chamberland et dessèche dans le vide le liquide clair filtré. Pour l'emploi, il dilue la poudre (dose 1 mgr. 7) dans l'eau physiologique.

Shiga, Neisser, au lieu de dessécher leur autolysat préparé de la même manière que celui de Wassermann, le conservent liquide et l'injectent sans autre modification.

Mac Feyden et Rowland congèlent les cultures de bacilles typhiques dans l'air liquide, puis les triturent dans un broyeur à très grande vitesse. Les bacilles repris par

l'eau sont filtrés. Seul le filtrat est utilisé par les auteurs.

En France, le Professeur H. Vincent, du Val de Grâce, prépare des autolysats. Il émulsionne les bacilles dans de l'eau physiologique ; puis après un séjour de 36 heures à 37°, il les centrifuge à grande vitesse. Il décante la partie liquide, il additionne de 10 % d'éther. Après un repos de 24 heures, il élimine l'éther par un chauffage léger.

Par toutes ces méthodes, on a essayé d'extraire du corps des bacilles, la substance immunisante qu'ils contiennent. La toxine typhique est une endotoxine, on ne peut l'extraire complètement par les procédés d'autolysats employés.

La vaccinothérapie par autolysats a été rapidement abandonnée; on lui préfère actuellement la méthode qui consiste à injecter les corps des bacilles eux-mêmes : ce sont les vaccins bactériens.

Vaccins bactériens. — Les bacilles doivent être suffisamment atténués pour être inoffensifs. Les germes utilisés doivent être intégralement conservés dans leur constitution. Introduits dans l'organisme, ils doivent :

1° Provoquer une réaction générale aussi faible que possible.

2° Favoriser la production d'une abondante quantité d'anticorps en augmentant le pouvoir bactéricide des humeurs.

Pour obtenir de tels vaccins, les différents auteurs ont eu recours à des cultures vivantes atténuées ou à des cultures tuées par les procédés physiques ou chimiques.

Castellani chauffe pendant 24 heures au bain-marie à 50° une culture en bouillon liquide. Les bacilles ainsi atténués, mais vivants, sont injectés à la dose de $\frac{1}{2}$ à 1 cent. cube.

Nicolle, Conor et *Conseil* préparent une émulsion aqueuse de bacilles vivants atténués à 46° pendant vingt-cinq minutes. Après plusieurs centrifugations, ils obtiennent un vaccin dont une goutte diluée dans dix centimètres cubes d'eau physiologique représente environ 400 millions de bacilles.

Besredka, de l'Institut Pasteur, utilise également des germes vivants mais atténués par une méthode fort élégante. Les bacilles d'Eberth sont mis en contact pendant vingt-quatre heures à 37° avec un sérum antityphique très actif et inactivé. La substance antitoxique du sérum s'accole aux bacilles et neutralise les toxines. Les bacilles sensibilisés, agglutinés, sont décantés, lavés à l'eau physiologique. On centrifuge plusieurs fois le mélange de manière à se débarrasser complètement du sérum antityphique. On reprend par l'eau physiologique pour obtenir un vaccin dont le titre correspond à un milliard de bacilles par centimètre cube. Ces vaccins sensibilisés, utilisés en France, en Allemagne, ont donné de bons résultats entre les mains de plusieurs auteurs.

Les autres méthodes de préparation des vaccins utilisent des bacilles morts.

M. Renaud stérilise ses cultures au moyen des rayons ultra-violet. Les radiations ultra-violettes sont émises au moyen d'une lampe à vapeurs de mercure en quartz ; elles sont bactéricides. D'après Renaud, les bacilles irra-

diés conservent leurs propriétés physico-chimiques et se résorbent facilement même injectés à haute dose.

De nombreux biologistes se sont adressés à la chaleur pour stériliser les bacilles typhiques. Les premiers, *Chantemesse*, et *Widal*, en 1887, ont choisi ce procédé pour établir leurs premières expériences. Ils chauffaient leurs cultures à 120°. Cette température étant trop élevée, ils ont successivement stérilisé les bacilles à 100° (1892), puis à 56°. Le vaccin de *Chantemesse* est une culture sur gélose de dix-huit à vingt-quatre heures, émulsionnée dans l'eau physiologique et chauffée à 56° pendant quarante-cinq minutes. Il ajoute pour la conservation 2,5 % de crésol. Chaque centimètre cube contient 1200 millions de bacilles. Pour la vaccinothérapie, le vaccin est dosé de telle façon que chaque centimètre cube correspond à 60 millions de bacilles.

Le vaccin de *Widal*, préparé par *Salimbeni* à l'Institut Pasteur, est un vaccin triple. C'est un mélange à parties égales de bacilles d'Eberth, de paratyphique A et de paratyphique B à la dose de 1 milliard de microbes par centimètre cube. Les cultures sont atténuées par un chauffage à 56° pendant une demi-heure. Pour la bactériothérapie *Salimbeni* prépare un vaccin triple dont chaque centimètre cube contient 60 millions de germes de chaque espèce soit 180 millions au total.

Wright, *Leishmann* emploient des cultures sur bouillon peptoné à 1 %. La culture est stérilisée à 53° pendant une heure, puis additionnée à froid de 0,5 % de lysol. Chaque centimètre cube contient 1.000 à 1.500 millions de bacilles.

En Allemagne, *Pfeiffer* et *Kolle* se servent de cultures récentes : dix-huit heures à 37° . La culture émulsionnée en eau physiologique est chauffée à 60° pendant une heure ; additionnée à 3 % d'acide phénique et chauffée trente minutes.

Aux Etats-Unis, *Russel* cultive ses bacilles sur gélose et les tue à la température de 56° pendant une heure. La conservation du vaccin se fait par addition de tricrésol.

A côté de ces vaccins atténués par la chaleur, existent d'autres vaccins atténués par des substances chimiques : éther, eugénol, iode.

Le Professeur *H. Vincent*, du Val de Grâce, est en France le promoteur du vaccin à l'éther. Les cultures sont faites sur gélose en boîtes de Roux. Ces boîtes sontensemencées avec différentes souches de bacilles provenant de France, d'Algérie, du Maroc. Les boîtes sont placées dix-huit heures à 37° . Les cultures sont émulsionnées dans 200 centimètres cubes d'eau physiologique. Le contenu des différentes boîtes ensemencées est réuni dans de gros ballons. On additionne de 10 % d'éther, on agite le mélange et on laisse en contact cinq à huit heures. On décante alors l'excès d'éther et l'on évapore ce qui reste à l'étuve ou au bain de sable chauffé à 38° ou 39° .

D'après *H. Vincent*, l'éther respecte intégralement les propriétés immunigènes du bacille. Ce vaccin, d'après l'auteur, ne contient aucun antiseptique. Il est titré à 400 millions de germes par centimètre cube.

H. Vincent prépare des vaccins mixtes T. A. B. suivant la même méthode.

En 1916, *Le Moignic*, *Pinoy* et *Sézary* ont cherché à

atténuer leurs bacilles par une méthode mixte et surtout à remplacer l'excipient aqueux des vaccins par un excipient huileux. Ils préparent un lipo-vaccin. Les bacilles proviennent de cultures fraîches sur bouillon et ensemencés sur gélose dans des boîtes de Roux modèle Jouan. Etuve à 37° pendant dix-neuf heures.

Les microbes mis en suspension dans l'eau physiologique sont aspirés, filtrés et mis dans des tubes à centrifuger stériles préalablement tarés. On centrifuge deux fois à grande vitesse : 5.000 tours pendant vingt minutes, puis une deuxième fois pendant dix minutes. On a une masse microbienne dont le poids s'obtient par différence, en faisant une seconde pesée des tubes.

Les microbes sont mis en suspension dans une solution huileuse douée d'un fort pouvoir hydrophile. Dans le lipo-vaccin, l'atténuation des bacilles se fait par la chaleur pour l'Eberth — une heure à 57° — et par la chaleur — $\frac{1}{2}$ h. à 60° — et addition d'eugénol (Démonchy) pour les para A et para B.

Chaque centimètre cube contient 2 milligrammes de bacilles d'Eberth et 1 mgr. 75 des para A et B. Pour la vaccinothérapie le lipo-vaccin est une suspension huileuse des germes T. A. B. correspondant à un milligramme de bacilles par centimètre cube.

Avant de parler des vaccins iodés, nous dirons un mot des *entéro-vaccins*. Ce sont des vaccins en poudre ou en suspension aqueuse.

L'idée première des vaccins en poudre revient à Löffler et a été appliquée dans le vaccin de Friedberger et Moreschi.

A la suite des travaux de *Courmont* et *Rochaix*, *Lumière* et *Chevrotier* préparent une poudre vaccinale. Les bacilles sont tués par un chauffage à 50° pendant une heure. On dessèche par pulvérisation à 50° et la poudre obtenue contient 500 millions de bacilles par milligramme. La poudre est ensuite répartie dans des sphérules kératinisées.

Notre maître M. le docteur *Fournier*, à l'hôpital *Cochin*, utilise pour la préparation de ses entéro-vaccins des cultures récentes de vingt-quatre heures sur gélose. Les germes sont isolés par hémoculture. Après leur séjour à l'étuve à 57° les corps microbiens sont délayés à raison de 60 centimètres cubes par boîte de Roux et réunis dans un ballon. L'émulsion obtenue, formée à parties égales ou en différentes proportions des bacilles T. A. B., est portée un quart d'heure à l'autoclave à 100° ; puis cinq minutes à 105° dans des bouteilles de 60 grammes que l'on obture rapidement à la sortie de l'autoclave avec des bouchons stérilisés. Chaque flacon contient environ 0 gr. 25 de corps microbiens desséchés. On donne deux flacons par jour. Nous avons pu nous-même nous rendre compte que les vaccins obtenus par cette méthode étaient facilement acceptés par les malades. Les résultats thérapeutiques obtenus sont fort attrayants et des plus encourageants.

Tous les auteurs ont obtenu de bons résultats avec leur vaccin dans la vaccination préventive. Mais lorsqu'il s'agit de vaccination curative, le problème est différent et, comme le dit *Gauchery*, il faut provoquer des phénomènes de défense le plus tôt possible.

Or l'addition d'antiseptiques aux émulsions microbiennes en vue d'obtenir une meilleure conservation des vaccins présente deux inconvénients :

1^o Les vaccins ainsi injectés sont assez douloureux.

2^o Le contact de l'antiseptique du bacille altère assez rapidement ce dernier et diminue son pouvoir antigénique.

Pour le vaccin sensibilisé, Ranque et Sénez écrivent :

« Le bacille d'Eberth ainsi sensibilisé par le sérum antityphique pendant sa préparation est privé d'une partie de ses toxines contre lesquelles la vaccination force l'organisme à s'aguerrir. Ces bacilles sensibilisés sont un peu comme à demi digérés déjà en dehors de l'organisme où ils devraient être introduits intacts pour produire leur maximum d'effet. »

LE VACCIN IODÉ

Ranque et Sénez ayant observé les inconvénients de la plupart des vaccins précédents, cherchent à y remédier. Ils étudient dans ce but l'action de l'iode sur la toxine typhique.

Behring, le premier, a utilisé le trichlorure d'iode pour atténuer la toxine diphtérique.

Nocard, Roux et Martin atténuent la toxine diphtérique avec la solution iodo-iodurée de Lugol. Roux et Vaillard atténuent de même la toxine tétanique. Vallée, plus récemment, propose de conférer à l'homme une immunité active contre le tétanos en lui injectant de la toxine tétanique additionnée de liqueur de Gram.

La toxine typhique ne peut pas être comparée aux toxines diphtérique et tétanique.

Ranque et Sénez, en 1911-1913, pensent qu'il est intéressant de rechercher l'action de l'iode sur les produits toxiques adhérents aux bacilles typhiques, ou ayant diffusé dans l'émulsion bactérienne. Ils cherchent à ne pas modifier la structure des corps bactériens mis en contact avec la solution iodo-iodurée, laquelle doit seulement annihiler la faculté de reproduction des bacilles.

Par une série de recherches, ils établissent que l'emploi de l'iode à un taux trop élevé déforme les bacilles, ils s'hypertrophient. Toutes les doses qui s'étagent entre 0 gr. 12 et 0 gr. 20 % d'iode sont à rejeter. Par contre, à partir de 0,08 % à 0,06 % d'iode ces modifications n'ont pas lieu, les bacilles sont intacts. Ils ont établi que le taux limite à employer était une quantité d'iode de 0 gr. 0025 %. Cette minime quantité d'iode laissée en contact trente minutes avec une émulsion de bacilles typhiques arrête la faculté de reproduction de ces bacilles.

On dispose donc d'une zone assez étendue où l'on peut rechercher la dose optima d'iode à employer pour atténuer les bacilles. Cette zone s'étend entre 0,06 % et 0,0025 % d'iode.

Ranque et Sénez ont fixé leur choix aux doses de 0 gr. 02 % pour le bacille d'Eberth et de 0 gr. 03 % pour les para A et para B.

A ces doses les bacilles ainsi traités ne perdent pas leur morphologie, la mobilité se conserve plusieurs jours.

Par d'autres expériences, ces auteurs ont établi qu'à la

suite de l'iodisation les émulsions bactériennes sont moins toxiques que les émulsions stérilisées par les autres procédés.

En présence de ces résultats, Ranque et Sénez ont préparé un vaccin antityphique simple, puis un vaccin mixte T. A. B.

TECHNIQUE. — Les bacilles sont isolés par hémoculture. Des boîtes de Roux à la gélose sont ensemencées avec une culture récente de bacilles et mises vingt-quatre heures à l'étuve à 37° . On fait ensuite une émulsion bactérienne dans de l'eau physiologique à 9 o/oo. L'émulsion bactérienne débarrassée par filtration sur coton stérilisé, de tout grumeau ou fragment de gélose est recueillie dans de grands récipients gradués. On prélève alors une petite quantité de l'émulsion et l'on numère dans une cellule hématimétrique la quantité de bacilles que contient un centimètre cube de l'échantillon prélevé.

Par un calcul très simple on sait la quantité d'eau physiologique à ajouter à l'émulsion mère pour obtenir un million de germes par centimètre cube. Cette méthode de numération se fait à l'hématimètre de Thoma : c'est une méthode exacte et précise qui ne le cède en rien aux méthodes par pesées.

L'émulsion étant titrée au taux convenable, à chaque émulsion on ajoute la solution iodo-iodurée de Gram : iode, 2 grammes ; iodure de potassium, $\frac{1}{4}$ grammes ; eau distillée, 100 grammes, dans les proportions de 0 gr. 02 % pour l'Eberth et de 0,03 % pour les para A et B.

On agite soigneusement les émulsions ainsi traitées pour que le mélange soit parfait et on laisse agir trente minutes. On *élimine l'antiseptique* par addition goutte à goutte d'une solution d'hyposulfite de soude à 5 % stérilisée à l'autoclave.

Toutes ces opérations, ensemencement des boîtes, récolte, distribution de l'iode, de l'hyposulfite sont faites par une série de dispositifs automatiques. La mise en ampoules se fait automatiquement dans un autoclave qui permet dans une seule opération de stériliser les ampoules, de les remplir aseptiquement à froid et de les obturer.

Tous ces dispositifs, fort ingénieux, réalisent un énorme progrès sur les procédés ou appareils similaires. Grâce à ces techniques perfectionnées, le vaccin iodé présente des garanties de stérilité qui ne sont pas négligeables, car aucune pollution n'est possible depuis la récolte jusqu'au moment où l'on ouvre l'ampoule. En résumé, par le procédé à l'iode, on obtient les avantages suivants :

1° Emploi d'un antiseptique très facile à manipuler, très diffusible, avec lequel les bacilles sont facilement et sûrement en contact.

2° Action limitée de cet antiseptique, l'iode étant éliminée après la durée de contact nécessaire par adjonction d'une solution stérilisée d'hyposulfite de soude.

3° Le vaccin iodé, par son atoxicité tant expérimentale que thérapeutique, par son pouvoir antigénique considérable, par sa stérilité absolue, se place au premier rang des vaccins à utiliser pour la vaccinothérapie.

Avant de décrire la technique et les réactions observées au cours de la vaccinothérapie, nous allons étudier les hypothèses émises par différents auteurs sur le mode d'action des vaccins.

Mode d'action des vaccins

La fièvre typhoïde est une septicémie qui, d'une façon plus ou moins rapide et sans traitement spécifique, peut évoluer vers la guérison. Elle entre dans la classe des septicémies qui comprend la plupart des maladies conférant l'immunité.

Ce que nous appelons l'immunité n'est peut-être ici que le témoin d'une immunité plus précoce qui commence à s'établir le premier jour de la maladie pour arriver à son acmé le jour de la guérison. On a ainsi une sorte « *d'immunité de guérison* » qui se déclanche rapidement, brusquement sous forme de crise dans la pneumonie ou s'installe lentement, doucement dans les maladies éberthiennes.

Dès les premiers jours de l'infection, apparaissent dans le sérum des agglutinines et leur taux va en augmentant au fur et à mesure de la disparition des bacilles du sang. Pour Ranque et Sénez, l'apparition des agglutinines n'est pas une réaction d'infection, mais bien une réaction sinon d'immunité, du moins de l'immunisation.

Dans le sérum des infectés apparaissent progressivement des substances bactéricides, car ces malades font

déjà en eux-mêmes le pénible travail d'immunisation qui les fera triompher de la maladie.

Au fur et à mesure que ces réactions s'établissent, la formule sanguine du typhique se modifie ; les polynucléaires diminuent, ils sont remplacés par des mononucléaires. A la période de guérison, la polynucléose remplace la mononucléose. Vers le 20^e jour de la maladie, si l'on fait des hémocultures, elles sont souvent négatives ; les malades ne sont cependant pas guéris.

L'immunisation du sang est accomplie, mais celle des tissus n'est pas terminée et on peut encore retrouver les bacilles dans l'intestin, la vésicule biliaire, les articulations, etc.

Par la vaccinothérapie il faut chercher à amener une rapide immunisation de guérison du sang qui raccourcira la durée et surtout la gravité de la maladie en supprimant la seconde phase, celle d'infection tissulaire, la plus longue et la plus grave.

Les corps microbiens utilisés comme vaccins devront être introduits dans l'organisme à la période où les phagocytes ne peuvent pas se défendre contre les bacilles vivants — ceux-ci produisant des substances à chimiotactisme négatif — la vaccinothérapie sera donc précoce. Les phagocytes détruiront facilement les jeunes morts et par suite de l'apparition des opsonines de Wright, les bactéries vivantes seront détruites par les polynucléaires.

Ranke et Sénez pensent que tout le mécanisme de l'action thérapeutique du vaccin typhoïdique peut s'expliquer ainsi.

Wright a montré qu'à la suite d'une injection de vac-

cin sous la peau d'un animal ou d'un malade, il existe une leucopénie passagère suivie de leucocytose avec polynucléose, qui dure de vingt-quatre à quarante-huit heures. Pendant ce temps, « phase négative » de Wright, aucun anticorps de défense n'apparaît et ceux qui existent ont un pouvoir diminué. A la phase négative fait suite la « phase positive », pendant laquelle apparaissent les anticorps de défense que l'on met en évidence par les propriétés opsonisantes du sang, propriétés qui permettent aux polynucléaires de phagocyter les microbes. Dans le sérum apparaissent en même temps d'autres propriétés humorales : pouvoir bactéricide, agglutinines, péri-pitines, sensibilisatrices, etc.

D'après Wright, il faut injecter les vaccins à faible dose et à intervalle convenable pour éviter des phases négatives trop rapprochées qui empêcheraient tout pouvoir phagocytaire. Si l'on injecte une dose appropriée à intervalle de temps judicieusement choisi, on obtient les effets maxima. Ces données vérifiées par de nombreux auteurs correspondent à la réalité des faits.

L'action des vaccins sur l'organisme est-elle analogue à celle que l'on constate à la suite des injections de substances colloïdales ou de peptone ? En effet que l'on injecte un colloïde (or, agent colloïdal) de la peptone (1 gr. 5 dans 200 cent. cubes de solution isotonique) un vaccin, en employant la voie intra-veineuse, on obtient des effets identiques, caractérisés par leur violence et qui ont une réaction immédiate qui se traduit par du frisson, du claquement des dents, un stade de chaleur et de sueur ; la température peut atteindre 40°6 à 42°.

Accélération du pouls, chute de la pression artérielle et dyspnée transitoire complètent le tableau.

Le lendemain, ces signes s'amendent, la température est moins élevée et on peut constater une amélioration très nette de l'état général.

Par l'introduction de substances par la voie sous-cutanée, ces phénomènes sont à peine esquissés.

Les auteurs dont nous allons analyser les travaux ont tous cherché une explication aux phénomènes que nous venons de relater.

M. le Professeur Marcel Labbé, avec Moussaud, a étudié l'action de l'or colloïdal dans la fièvre typhoïde. Il a observé le lendemain de l'injection, l'hyperleucocytose avec polynucléose et retour à la normale, quelques heures plus tard du nombre des polynucléaires. Il s'est demandé si l'action de l'or colloïdal était une action antitoxique ou antiseptique. On ne saurait y répondre, dit-il, d'une façon précise.

Jobbling, Petersen, Eggstein et Bronfenbrennen en Amérique, ont cherché l'explication de cette action des vaccins en faisant jouer un rôle aux ferments de l'organisme. Ils ont montré expérimentalement le rôle joué dans l'immunité active par les ferments non spécifiques du sang. Pour ces auteurs, dans la maladie, il y a rupture de l'équilibre ferment anti-ferment, et cela ils l'ont constaté dans la pneumonie au moment de la crise et chez le chien à la suite d'injections intra-veineuses de bacilles tués. Mauté pense que c'est par une action analogue qu'agissent les métaux colloïdaux.

« Les microbes, dit-il, outre les substances toxiques spé-

cifiques qu'ils produisent, sont aussi des agents producteurs de diastases non spécifiques retenues dans le corps cellulaire ou diffusant dans le milieu ambiant. Ces diastases peuvent agir soit directement, soit indirectement par modification des ferments sanguins. En fait, alors qu'avec les métaux colloïdaux par exemple, on obtient assez rarement l'apyrexie définitive, cette terminaison est très fréquente avec l'émulsion microbienne. »

Les ferments spécifiques humoraux protégeraient l'organisme contre les maladies par un pouvoir d'inhibition, sur le métabolisme microbien, en arrêtant sa vitalité ou en le dégradant à un stade où les toxines microbiennes ne seraient plus toxiques pour l'organisme. La vaccinothérapie, par l'introduction de protéines microbiennes dans l'organisme, aurait pour but de mettre en jeu l'action de ces ferments spécifiques.

Pour Danyz, la fièvre typhoïde est une maladie qui consiste en une série de crises anaphylactiques successives dont le rythme est déterminé à chaque moment par les trois facteurs suivants :

1° L'apport de l'albumine antigène par la multiplication des microbes.

2° La quantité d'anticorps en excès formé dans l'organisme.

3° L'influence des lésions produites dans les différents tissus et organes sur l'état général de l'organisme.

C'est la balance entre les degrés d'immunité et d'anaphylaxie du microbe infectant d'une part et l'organisme infecté, d'autre part, qui déterminera de la lutte entre les deux antagonismes.

« Si un microbe infectant, dit-il, a fabriqué un excès intra-cellulaire de son anticorps (qui est antigène pour l'organisme), et s'il a fixé sur cet anticorps une quantité correspondante d'antigène (qui est l'anticorps produit par l'organisme), il n'en souffrira pas tant qu'il y aura de l'antigène en excès (anticorps de l'organisme) dans son milieu extérieur (plasma). Le choc anaphylactique bactéricide ne se produira que quand on aura enlevé l'excès d'anticorps du milieu extérieur ».

Pour Danysz, dans toutes les maladies d'origine intestinale, la méthode curative la plus efficace serait la bactériothérapie spécifique par injections intra-veineuses fractionnées ou par ingestions fréquemment répétées.

Le Professeur Nolf, en traitant la fièvre typhoïde par des injections intra-veineuses de peptone, a observé des phénomènes semblables à ceux qui suivent une injection de vaccin microbien. On observe souvent, à la suite de ces injections, des nausées, de l'angoisse, des frissons, une dyspnée transitoire avec tachycardie et chute de la pression artérielle. C'est un véritable choc anaphylactique; il diffère du choc typique en ce qu'il apparaît dès la première injection (N. Fiessinger).

Pour Nolf, il n'existe aucune différence entre la réaction d'un malade à l'injection de peptone et sa réaction à l'argent ou à l'or colloïdal. De nombreuses substances peuvent produire le choc peptonique, toutes les substances ayant les qualités d'un antigène, c'est-à-dire toute protéine étrangère au milieu humoral, qui troublera suffisamment la composition protéique ou l'équilibre colloïdal de ce milieu produira un shock par antigène identi-

que au shock peptonique. Il reste, comme le dit Nolf, à élucider la cause de cette efficacité et le mécanisme de cet effet de peptone qui est salulaire dans les maladies infectieuses quand il est produit à bon escient.

Pour le *Professeur F. Widal*, les accidents des chocs protéïques et des chocs anaphylactiques sont des phénomènes de même ordre. « Les phénomènes de chocs sont dus à une rupture de l'équilibre physique des édifices colloïdaux ». Ce processus de *colloïdoclasie* s'observe même avec de faibles doses de bacilles inoculés sous la peau. Les phénomènes de chocs sont dus à des phénomènes physiques s'accomplissant entre les colloïdes et régis par les lois des réactions colloïdales (*Kopaczewski et Vahram*).

Toutes ces hypothèses sont fort séduisantes et permettent de saisir les relations qui existent entre des phénomènes biologiques qui nous paraissaient fort différents.

Technique de la vaccinothérapie

Nous avons traité par la vaccinothérapie toutes les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes que nous avons observées à l'hôpital de la Charité et à l'hôpital Boucicaut pendant la période 1916-1919. Les malades traités étaient surtout de jeunes adultes.

Avant toute vaccinothérapie, nous avons cherché à poser un diagnostic clinique exact. Nous l'avons précisé à chaque fois par des recherches bactériologiques : séro-diagnostic et hémoculture. L'hémoculture est le procédé le plus sûr : l'identification des germes a été faite par l'agglutination vis-à-vis des sérums expérimentaux et par la recherche des actions sur les milieux de différenciation (gélose lactosée, tournesolée, glucosée tournesolée, lait tournesolé, gélose au sous-acétate de plomb). Il est d'autant plus important de préciser le germe causal, que l'on pourra par la suite préparer un auto-vaccin. Les auto-vaccins nous ont paru avoir une action encore plus efficace que les stocks-vaccins.

Pour nos vaccinations curatives, nous avons utilisé le vaccin iodé mixte (1) dosé à un milliard de bacilles par centimètre cube :

(1) Ranque et Sénez actuellement, pour la vaccinothérapie typhique et paratyphique, utilisent de préférence un stock vaccin mixte iodé (1 cent. cube = 1.000 millions de bac. d'Eberth).

500 millions de bacilles d'Eberth.

250 millions de bacilles para A.

250 millions de bacilles para B.

Toutes les fois que cela a été possible nous avons fait un auto-vaccin avec le germe iodé par hémoculture.

Nous avons fait les injections le matin de préférence, dans la région sous-claviculaire, en prenant toutes les précautions d'aseptie désirables. La répétition des injections se fait en tenant compte des principes indiqués par Wright et les doses injectées au début sont minimales.

Nous n'avons pas utilisé la voie intra-veineuse ; pour notre maître Netter, cette voie est à rejeter en raison des phénomènes de collapsus qui suivent l'injection. Nous n'avons pas utilisé non plus la voie digestive qu'emploie notre maître, le Dr Fournier. Mais, avec lui, nous sommes d'avis que la vaccinothérapie combinée par voie digestive et voie sous-cutanée serait des plus efficaces ; nous orientons de nouvelles recherches dans ce sens.

En règle générale, quand on se trouve en présence d'un cas de typhoïde cliniquement établi, avant même que l'on ait obtenu l'identification du germe en cause, on fait une « injection d'essai ». Cette première injection d'essai consiste dans l'inoculation d'une petite dose de vaccin 1/4 ou 1/2 centimètre cube selon le titre du vaccin employé.

Après l'injection, la peau est nettoyée à l'alcool ou à l'éther pour faire disparaître les traces d'iode utilisées pour l'aseptie dans la région sous-claviculaire. On aperçoit ainsi plus facilement la réaction locale qui se produit au niveau de la piqûre.

Au cas où une erreur de diagnostic a lieu (pneumonie, grippe), l'injection n'est pas dangereuse et ceci est vrai non seulement pour le vaccin iodé antityphique, mais également avec les vaccins chauffés. Nous avons traité avec M. le Professeur Bezançon et Legroux de nombreux cas de grippe par le vaccin G de Legroux, nous n'avons jamais observé le moindre incident, même si le vaccin est injecté dans une infection d'un autre ordre que celle qui était soupçonnée.

Si, vingt-quatre heures après cette injection d'essai, la température est au même point que la veille, si aucune rougeur ne s'est produite autour de la piqûre, il est bon de renouveler l'inoculation à une dose plus élevée. Par exemple si on a inoculé la première fois 125 millions de bacilles, la fois suivante on inoculera 250 millions de bacilles ou 400 millions de bacilles.

Au cas où quarante-huit heures après la deuxième piqûre aucune baisse ne s'est produite, si aucune réaction locale n'est apparue, on fera une troisième injection de 500 millions de bacilles.

Lorsque la réaction à la piqûre apparaît le lendemain de l'injection, si la température n'a pas baissé, il est indiqué d'attendre. La défervescence peut se produire tant que la rougeur n'a pas disparu. Si après la première injection d'essai, la température est plus élevée le lendemain qu'elle n'était la veille, il faut attendre quarante-huit heures, puis tenter une deuxième injection avec la même dose de vaccin qu'à la première piqûre. Si la température s'est élevée de nouveau vingt-quatre heures après, le cas doit être considéré comme très grave et dé-

favorable à la vaccinothérapie ; il faut essayer la sérothérapie comme nous l'avons fait avec succès dans un cas en utilisant le sérum antityphique que M. le professeur Nicolle avait mis très obligeamment à notre disposition. (Observation 21).

Si l'on obtient une chute de température après l'injection vaccinale, et que cette chute se maintienne seulement trois ou quatre jours et soit suivie d'une ascension, dans ce cas, dès le deuxième jour de la réascension, aussi légère soit-elle, il est bon de faire une injection nouvelle un peu plus forte que la première.

Si on obtient une chute brusque, la température se maintient rarement où elle est descendue, elle fait une réascension rapide ; en pareil cas, une nouvelle injection doit être faite, plus forte, qui amène une nouvelle chute, qui peut être la dernière et un lysis termine souvent la maladie.

Le nombre des injections à employer est très variable. C'est l'observation clinique du malade qui dictera les règles à observer. Tantôt une seule injection suffit (observation 9), tantôt deux injections (obs. 7, obs. 10, obs. 12).

En général, trois ou quatre injections à doses progressives et suffisantes, correctement espacées, constituent le traitement vaccinothérapique.

Très souvent la bactériothérapie suffit pour le traitement, on n'a pas besoin de méthodes adjuvantes. Sur 120 cas analysés par Ranque et Sénez, ce traitement fut employé seul 45 fois. Toutefois, selon l'état du cœur, de l'état général, on pourra prescrire la balnéothérapie —

trois ou quatre bains par jour — les applications de glace sur l'abdomen, les lavements froids, le goutte à goutte rectal avec une solution lactosée. Les injections de spartéine, d'huile camphrée, d'adrénaline seront parfois indispensables dans les formes sévères où le myocarde fléchit ; *il va de soi que l'observation clinique est et demeure le meilleur guide pour le véritable médecin.*

Réactions vaccinales

RÉACTION LOCALE.

Le lendemain de la piqure, nous avons vu qu'il se produisait une *réaction locale de rougeur*. C'est une petite plaque rouge, légèrement œdémateuse et douloureuse à la pression.

Elle atteint les dimensions d'une pièce de un franc, parfois celles d'une pièce de cinq francs et plus.

Ce phénomène ne se produit pas chez les sujets vaccinés préventivement.

Cette réaction locale persiste 24 à 48 heures.

On la retrouve environ dans 56 % des cas, elle est un signe très favorable et s'accompagne presque toujours (84 % des cas) d'une chute nette de la température.

RÉACTIONS GÉNÉRALES.

Température. — Si après l'inoculation de vaccin on prend la température toutes les trois heures, on observe une *réaction fébrile* plus ou moins accentuée qui se produit six à sept heures après la piqure. La température s'élève de un degré à un degré et demi. Cette réaction fébrile est bien supportée et est en général très brève.

Un second phénomène important à noter, c'est la *réaction de défervescence* qui suit cette poussée fébrile. Elle se fait soit brusquement, soit en lysis. La défervescence brusque, chute de deux degrés de température, se fait en général le lendemain de la piqûre. La chute en lysis rapide commence soit le lendemain ou le surlendemain de la piqûre.

Cette réaction de défervescence ne se produit souvent qu'après la deuxième ou troisième injection. Elle est d'autant plus marquée que la réaction fébrile qui l'a précédée est plus élevée.

Dans les formes graves (obs. 15, obs. 21), cette absence de réaction thermique est une contre-indication à la continuation de la vaccinothérapie.

Pouls. — L'action des injections de vaccin sur le pouls est parallèle à ce qui se passe pour la température. Cependant la baisse du pouls qui suit chaque injection favorable est moins précoce que la chute de la température. L'étude du pouls ne semble pas fournir d'indication particulière pour la vaccinothérapie.

La *tension artérielle* est en général assez basse chez les typhiques, ce sont des hypotendus. A la suite des injections de vaccin, nous n'avons pu observer de phénomènes d'hypotension, et comme le dit Pruvost il faut être fort réservé dans les phénomènes de cause à effet, concernant l'hypotension et la vaccinothérapie.

On observe en effet assez fréquemment du collapsus cardiaque chez les enfants et des syndromes surrénaux ont été observés par Netter, Sergent et Lian.

Les *cardiopathies* ne sont pas une contre-indication à l'emploi de la vaccinothérapie (obs. 11).

Rate. — En injectant des autolysats on obtient une *réaction splénique* constante (spléno-diagnostic de Vincent). Cette augmentation de volume de la rate a été un des principaux arguments reprochés aux méthodes bactériothérapiques. Elle a été observée presque constamment par mon maître Netter, après chaque nouvelle injection de vaccin sensibilisé de Besredka ; D'Oelnitz l'a constatée dans la moitié des cas avec le vaccin de Chantemesse.

Pareil fait n'a pas été observé chez l'adulte avec les injections de vaccin iodé. Nous ne l'avons pas observé chez nos malades, et Ranque et Sénez ne l'ont jamais notée sur les malades examinés très attentivement à ce sujet.

L'*appendicite post-vaccinale* signalée par Netter et Kahn, Brouardel et Giroux n'a pas été observée chez aucun malade traité par le vaccin iodé.

Nous n'avons jamais observé de *cholécystite post-vaccinale*. Cette réaction de la vésicule biliaire signalée surtout chez les enfants par Guinon et Malarte, par Netter est une indication de la suspension du traitement vaccinothérapique.

On a observé des *crises sudorales*, elles sont rares.

Des *crises urinaires* ont été également signalées consécutivement aux injections de vaccin. Nous ne les avons pas observées. La présence d'albumine n'est pas une contre-indication. (obs. 18).

La présence des réactions d'acidose nous a paru d'un pronostic très défavorable (obs. 15).

Avec Ranque et Sénéz, il ne nous a pas semblé qu'il y ait un rapport entre les injections vaccinales et les *hémorragies intestinales*. Toutefois le vaccin ne semble pas empêcher les *rechutes* ; injecté au début des rechutes il n'a que peu d'action sur l'évolution de la rechute (obs. 14).

La vaccinothérapie n'exerce pas d'action défavorable dans les cas s'accompagnant de *complications pulmonaires* atténuées (bronchite, broncho-pneumonie légère). Nous ne saurions en dire autant quand la fièvre typhoïde s'accompagne d'une pneumonie (obs. 15). Dans ces cas, la défervescence est moins brillante. Nous avons combiné dans un cas de broncho-pneumonie au cours d'une fièvre typhoïde la vaccinothérapie pneumo-steptodée avec la vaccinothérapie antityphique (obs. 17). Le résultat fut excellent.

La *grossesse* n'est pas une contre-indication.

L'étude hématologique du *sang* chez les typhiques traités par la vaccinothérapie, montre qu'après chaque injection l'apparition de la leucopénie dans l'heure qui suit l'injection et que les heures suivantes il y a une hyperleucocytose allant jusqu'à 20.000 glóbules par millimètre cube.

Contre-indications.

La vaccinothérapie nous a paru contre-indiquée chez les sujets qui ne réagissent pas aux deux premières piqûres, chez les malades atteints d'une forme atoxo-ady nami-

que, dans les cas de complications pulmonaires graves (tuberculose, pneumonie). Les malades traités trop tardivement, ou ceux qui font des poussées de cholécystite dès les premières injections vaccinales, ne sauraient bénéficier de cette méthode.

PORTEURS DE GERMES. — ACTION DE LA VACCINOTHÉRAPIE

Il nous reste à étudier un point important qui a été négligé par la plupart des auteurs qui se sont occupés de la vaccinothérapie des infections typhoïdiques : c'est la recherche des bacilles chez les convalescents porteurs de germes.

En 1917, un médecin belge, *Goubau*, a traité les convalescents typhiques et paratyphiques porteurs de germes par l'auto-vaccination à doses répétées (fèces et urines).

Cet auteur a observé que les sujets soumis au traitement par auto-vaccination sont bien plus vite débarrassés de leurs germes que ceux que l'on abandonne à eux-mêmes.

Moins il s'est écoulé de temps depuis la défervescence, plus il y a des chances de succès et moins il faut d'injections pour arriver au résultat. Les succès commen-

cent à partir du 6^e mois. Pour les traitements commencés deux à cinq mois après la défervescence, on obtient des succès dans 100 % des cas ; pour ceux, commencés après le 6^e mois, 7 succès sur 17 observations, soit 43 % de succès.

D'autre part, *Ranque et Sénez*, en 1918, étudient la durée de l'émission des bacilles dans l'urine des typhiques soumis au traitement vaccinothérapique.

Pour cela, ils font l'auto-uro-culture. Ils mettent dans l'urine (dose pour une miction) 0 cm³ 5 à 0 cm³ 8 d'une solution de vert malachite à 1 p. 200 ; et le tout est placé à l'étuve à 37° pendant 24 heures.

L'urine du typhique n'est pas un milieu de culture inerte ; elle contient plus ou moins de substances empêchantes vis-à-vis du germe infectant. Ceci explique la différence notable qui existe entre la durée de l'élimination établie par les procédés habituels ou au contraire recherchée par l'auto-uro-culture.

Par ce procédé, les auteurs ont observé que le début de l'élimination se fait constamment aux environs du 27^e jour de la maladie. En général, le début de l'élimination coïncide avec le début de l'apyrexie ou une chute notable de la température aux environs de 37°.

L'élimination est plus précoce chez les malades traités que chez les non traités. La durée moyenne sur tous les cas est de dix jours. Mais si l'on oppose la durée de l'élimination chez les sujets soumis ou non à la vaccinothérapie, on obtient des résultats notablement différents. *Chez les malades traités : durée moyenne 5 jours ; chez les malades non traités : durée moyenne 15 jours.*

La période d'élimination est d'autant plus courte que l'infection a une allure plus bénigne.

Ces résultats sont importants au point de vue de la prophylaxie et intéressent l'hygiéniste. Pendant la durée d'élimination des bacilles, le malade est un véritable « semeur de culture pure » ; il y a donc intérêt à diminuer cette période de dessimination des germes.

Les recherches méritent d'être poursuivies dans cette voie, et avec M. le Docteur L. Fournier nous nous proposons de le faire pour ce qui concerne les malades traités par l'entéro-vaccinothérapie.

RÉSULTATS

Quand on parcourt toutes les observations des différents médecins étrangers et français ayant traité les infections typhoïdes par la vaccinothérapie, on a une impression générale que la méthode est nettement favorable, et cela quelque soit le vaccin employé et la voie d'introduction utilisée.

Gauchery, dans sa thèse, rappelle que dans les diverses statistiques la mortalité varie entre 15 et 20 % et que la balnéation réduit cette proportion à 9,9 %.

Sur 2.256 cas traités par la vaccinothérapie la terminaison fatale n'a été, dit-il, que 129 cas: soit un pourcentage général de 5,71 ; et il estime que le traitement même comparé aux résultats les meilleurs diminue la mortalité presque de moitié.

La vaccinothérapie raccourcit la durée totale de la maladie et les résultats de Gauchery concordent avec ceux publiés antérieurement. Les malades traités par cette méthode gagnent tous six à neuf jours sur la durée totale de la fièvre.

Petrowitch, en 1916, sur 2.270 typhiques traités par la vaccinothérapie, accuse une mortalité de 2,7 %.

Cependant quelques auteurs font des réserves, Deléar-

de et Leborgne, Dufour, Vincent. Récemment, Rathery a publié un article reposant sur une documentation très importante, plus de 5.000 cas de maladies typhoïdes (typhoïde et paratyphoïde B). La vaccinothérapie fut appliquée à 150 cas de fièvre typhoïde et à 147 cas de paratyphoïde B. Les conclusions de Rathery sont les suivantes : Pour la fièvre typhoïde « la vaccinothérapie constitue-t-elle pour le malade un appoint sérieux vers la guérison ? Nous n'oserions l'affirmer. Nous ne nions pas de façon systématique les heureux effets que peut avoir dans certains cas la vaccinothérapie, mais nous estimons qu'elle n'a pas fait preuve de son efficacité »

« Pour la paratyphoïde B, la vaccinothérapie est une méthode thérapeutique qui a fait ses preuves. Elle constitue toujours un adjuvant utile du traitement. D'une façon presque constante, elle est suivie d'une amélioration fort nette de l'état général. Dans un assez grand nombre de cas, la maladie semble écourtée dans son évolution et des phénomènes de crises hâtives se produisent. »

Ces conclusions, dit Castaigne, mettent un tempérament à l'optimisme de ceux qui penseraient que la technique de la vaccinothérapie de fièvre typhoïde est définitivement réglée.

Certes, les recherches ne sont pas closes sur le chapitre de la vaccinothérapie dans les infections typhoïdiques.

Comment expliquer les discordances qui existent entre les résultats publiés par les différents auteurs ?

En dehors de la septicémie éberthienne et surtout à la faveur de cette infection, se fait-il une infection secondai-

re, une septicémie à microbes banaux aérobie ou anaérobies comme le pense mon maître le Dr Fournier ? Ces microbes de deuxième invasion, mis en évidence par l'hémoculture et variant suivant les individus, modifieraient par leurs réactions sur l'organisme le mode d'évolution de la fièvre typhoïde traitée ou non par la vaccinothérapie.

Pour M. Fournier, il y aurait avantage, et ce serait un progrès comme nous le pensons avec lui *d'ajouter à la vaccinothérapie un traitement pathogénique des infections secondaires.*

Quels sont les résultats obtenus par la vaccinothérapie avec le vaccin iodé ? Ranque et Sénez ont traité 120 malades par cette méthode. Voici les résultats de la statistique publiée par ces auteurs :

Résultats :

Sur 32 vaccinés (incomplètement)	Très bons. 16 soit 50 %
	Bons..... 12 .. 37 %
	Mauvais ou
	nuls..... 4 .. 12 %
	Décès..... 0 .. 0 %
Sur 86 non vaccinés.....	Très bons. 31 .. 36 %
	Bons..... 22 .. 25 %
	Douteux.. 8 .. 9 %
	Nuls..... 19 .. 22 %
	Décès..... 6 .. 7 %

Rapportés à la totalité des 118 cas, les chiffres sont :

Résultats :

Sur 118.....	Très bons. 47 soit 40 %	} 68 %
	Bons..... 34 .. 28 %	
	Douteux... 8 .. 6 %	
	Nuls..... 23 .. 20 %	
	Décès..... 6 .. 5 %	

Mortalité.

Le premier des résultats qui ressort de ces chiffres est le faible taux de la mortalité : 5 %. Le chiffre moyen de la mortalité, dans la région de Marseille, oscille en général entre 15 et 18 %, et le chiffre obtenu par les médecins ayant utilisé cette méthode a son importance.

Les cas que nous avons traités nous-mêmes, aux Armées, avec notre ami M. Wickham, ont été spécialement choisis, et nous n'appliquâmes, de propos délibéré, la vaccinothérapie qu'aux cas suffisamment sérieux à leur entrée, pour justifier cet emploi. Les résultats furent, là, particulièrement bons, car le traitement fut institué de très bonne heure.

Raccourcissement de la période fébrile.

Sur les 110 cas où la température fut régulièrement prise jusqu'à la guérison complète, la défervescence (au-dessous de 37°5) fut obtenue :

Du 7^e au 14^e jour, 31 fois, soit 28 %

Du 15^e au 21^e jour, 38 fois, soit 34 %

Après le 21^e jour, 41 fois, soit 36 %

Les résultats sont influencés considérablement par la date du début du traitement. Plus le traitement est commencé d'une façon précoce, meilleurs sont les résultats.

Pour les 110 cas analysés, nous avons additionné les « jours de maladie » de chacun des malades traités, en les comptant aussi exactement que possible depuis le premier début des phénomènes morbides.

Le total a été de 2.144 jours, soit de un peu plus de 19 jours, en moyenne, pour chaque cas.

Mais c'est le détail de cette statistique qui est encore plus intéressant :

Pour 46 cas, le traitement fut commencé	} total : 745 jours de maladie ; soit : 16 jours en moyenne
dans le 1 ^{er} septénaire.....	
Pour 45 cas, dans le 2 ^e septénaire....	} total : 954 jours; soit : 21 jours en moyenne
Pour 19 cas, après le 2 ^e septénaire.....	} total : 443 jours; soit : 23 jours en moyenne

Seize jours, 21 jours, 23 jours; ces chiffres montrent mieux que tout autre argument que le traitement vaccinothérapique de la fièvre typhoïde est capable de raccourcir le stade fébrile de la maladie, puisque sur des malades pris dans les mêmes temps, les mêmes lieux, les mêmes épidémies, le stade fébrile a été d'autant plus court que le traitement a été appliqué plus tôt. Certaines fièvres typhoïdes bénignes tournent court ; elles peuvent

donner des tracés thermiques analogues à ceux que l'on obtient avec le vaccin. Nos chiffres montrent qu'on raccourcit de 7 jours, 46 fièvres typhoïdes en les traitant par le vaccin le 6^e jour au lieu d'attendre pour cela le 15^e jour.

Appliqué dans le premier septénaire le traitement vaccinothérapique de la fièvre typhoïde a la valeur d'un véritable *traitement abortif et d'un traitement véritablement spécifique.*

Les résultats obtenus par le D^r Escuder Nunez, à Montevideo, sont moins favorables, mais cet auteur a établi sa statistique sur les cas traités par la vaccinothérapie même au 4^e septénaire. Pour nous, à cette période, la vaccinothérapie est inutile sinon dangereuse, et le D^r Nunez a une mortalité de 50 % à cette période (4 cas traités, 2 morts) ce qui ne saurait nous surprendre. Par contre, ses résultats sont identiques aux nôtres et à ceux de Ranque et Sénez, dans la première septénaire, il obtient 16 guérisons pour 16 malades traités.

La durée du traitement oscille d'une façon globale entre 17 et 21 jours.

Si nous résumons les résultats que nous avons obtenus dans les 21 cas traités, nous avons :

1^o Onze cas traités dans le premier septénaire donnent onze guérisons (deux cas traités par le vaccin chauffé et neuf par le vaccin iodé), soit 100/100 de guérisons.

2^o Dix cas traités dans le deuxième septénaire donnent neuf guérisons soit 90/100 de guérisons.

3° La moyenne globale de la mortalité est de 5 %.

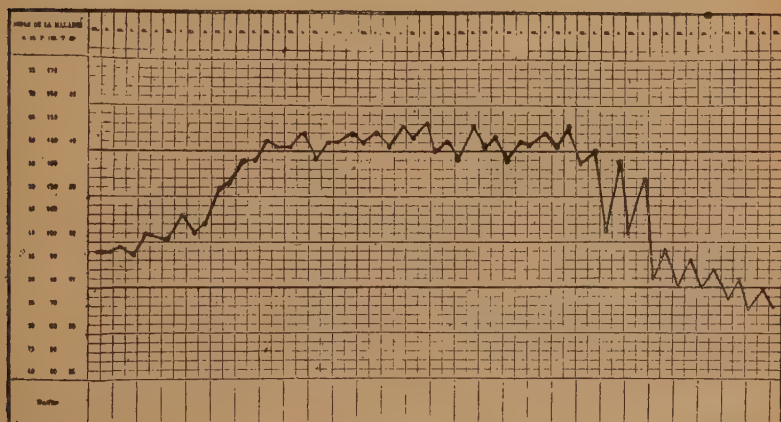
4° La durée totale de la fièvre est en moyenne de 21 jours pour chaque cas.

Nos résultats correspondent à ceux publiés par les différents auteurs et nous encouragent à appliquer cette méthode tout en cherchant à la perfectionner.

OBSERVATIONS

Avant de publier nos observations, nous tenons à montrer une courbe de température dans une fièvre typhoïde normale dont la durée moyenne est de quatre septénaires.

Nous voyons que cette courbe se décompose en trois segments qui correspondent à trois stades successifs de l'infection :



Le stade des oscillations ascendantes.

Le stade de plateau ou fastigium.

Le stade des oscillations descendantes ou lysis.

Les courbes que nous publions montrent quelles pro-

fondes modifications la vaccinothérapie apporte dans l'évolution des infections typhoïdiques ou paratyphoïdiques.

OBSERVATION I

(Personnelle). Service de M. le Professeur Bezançon

Fièvre typhoïde très grave traitée dès le début de son entrée à l'hôpital par le stock-vaccin iodé triple. Guérison.

A. Duch..., 15 ans, marinier, entre le 1^{er} octobre 1916 à l'hôpital de la Charité, dans le service du Professeur Bezançon, pour douleurs abdominales accompagnées de céphalée violente.

Huit jours avant son entrée à l'hôpital, a eu une épistaxis abondante, une courbature généralisée et de la fièvre. Il aurait ingéré de l'eau de Seine à plusieurs reprises.

À son entrée à l'hôpital, le 8^e jour de la maladie, il se plaint de céphalée violente, d'insomnie complète. Il est très agité, il a des hallucinations et présente de la carphologie, des soubresauts tendineux. La température rectale atteint 40°2, 41°.

À l'examen on observe quelques taches rosées lenticulaires sur l'abdomen, une fosse iliaque droite douloureuse à la pression avec du gargouillement ; la rate est augmentée de volume. Petit foyer de râles sous-crépitants à la base droite. Diarrhée. Urines rares non albumineuses. Pouls à 90 pulsations.

L'hémoculture permet d'isoler le bacille d'Eberth.

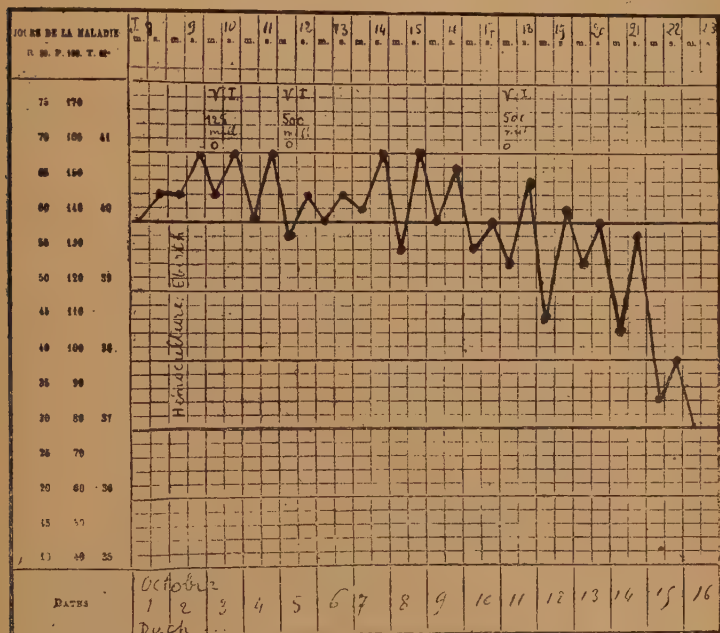
En présence des symptômes de début, on ordonne des injections d'huile camphrée, d'adrénaline. Une vessie de glace est placée sur l'abdomen.

Le 10^e jour on injecte 125 millions de bacilles (vaccin mixte).

Très légère réaction vaccinale le lendemain.

Le 12^e jour, injection de 500 millions de bacilles. Réaction

vaccinale légère. On ordonne quelques bains, mais le malade ne peut pas les supporter. Le pouls est à 90,96.



Le 18^e jour, injection de 500 millions de bacilles. Réaction vaccinale marquée. Le lendemain le malade se sent mieux, il est moins agité, il peut dormir. La rate, toujours percutable, n'a pas augmenté de volume.

Le 23^e jour la température est à 37°.

Le malade sort guéri de l'hôpital.

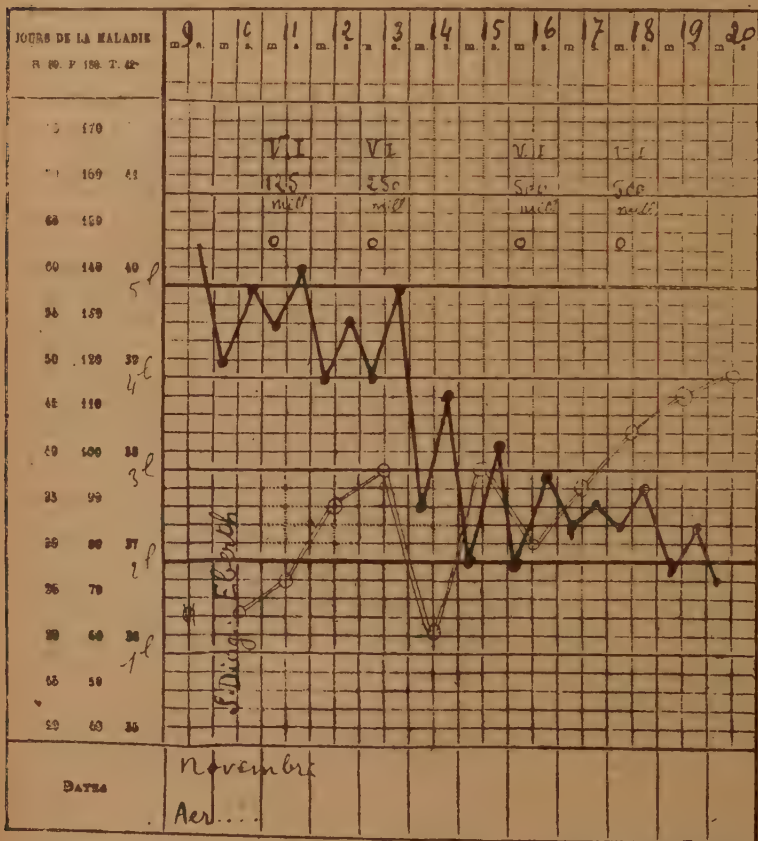
OBSERVATION II

(Personnelle). Service de M. le Professeur F. Bezançon

Fièvre typhoïde grave à bacille d'Eberth. Traitement par quatre injections de vaccin iodé. Guérison.

R. Aer..., 15 ans, entre à l'hôpital de la Charité le 10 novembre 1916 pour douleurs abdominales accompagnées de céphalée violente.

Depuis huit jours, il se sent courbaturé, il a de l'anorexie, des nausées, des frissons, des sueurs abondantes. Il a eu une petite épitaxis.



l'abdomen. Fosse iliaque droite douloureuse avec gargouillements. Splénomégalie. Pouls 84. Urines non albumineuses.

La séro-réaction de Widal a été positive à l'Eberth au 1/200.

Le 11^e jour de la maladie, injection de 125 millions de bacilles.

Réaction vaccinale nette. Le lendemain réaction de défervescence de 1°.

Le 13^e jour, injection de 250 millions de bacilles, la réaction fébrile à la piqûre est de 1°, la rougeur locale très marquée, le lendemain la réaction de défervescence est de 2°. Le malade se sent très bien et le 15^e jour la température est à 37°.

La température ayant tendance à se maintenir aux environs de 38°, on fait encore deux injections de vaccin iodé.

La guérison est complète au 19^e jour de la maladie.

OBSERVATION III

(Personnelle). Service de M. le Professeur F. Bezançon

Fièvre typhoïde grave. Hémoculture : bacilles d'Eberth. Traitement par quatre injections d'auto-vaccin iodé. Guérison.

R. Beau..., aide-mécanicien, 19 ans, entre à l'hôpital de la Charité pour une fièvre typhoïde.

Il y a un mois, il aurait absorbé de l'eau de Seine. Depuis dix jours, il éprouve des vertiges et est obligé de s'aliter à cause de douleurs abdominales violentes, de céphalée, de courbature, de fièvre.

A son entrée à l'hôpital, le 6^e jour de sa maladie, il se plaint encore de céphalée, d'insomnie ; il est dans le délire et répond à peine aux questions.

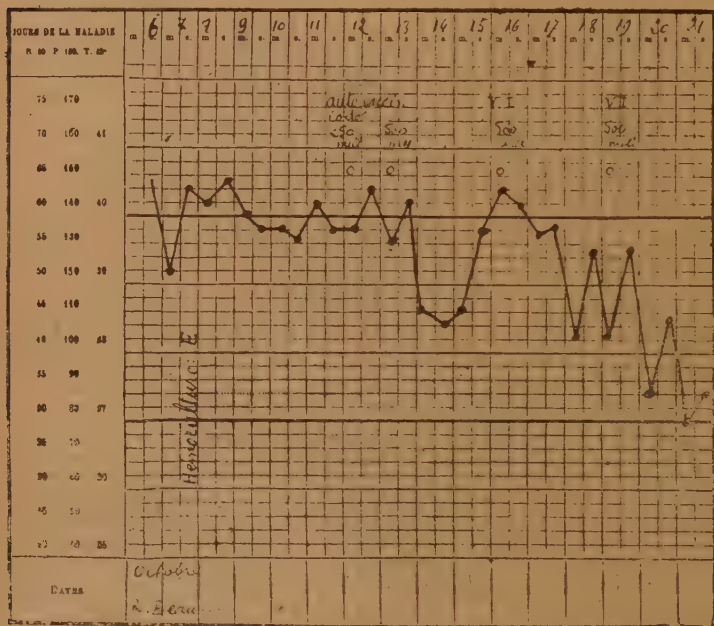
La température atteint 40°4. Le lendemain nous le trouvons dans un état presque comateux avec délire, carphologie.

La langue est saburrale, rouge sur les bords, sèche trému-

lepté. Diarrhée. Urines très diminuées de volume, non albumineuses.

Sur l'abdomen on observe la présence de nombreuses taches rosées ; il y a du gargouillement dans la fosse iliaque droite ; la rate est très augmentée de volume.

L'hémoculture montre dans le sang la présence de bacilles d'Eberth.



On prescrit la balnéothérapie, mais le malade réagit peu et la température se maintient en plateau aux environs de 40°.

Le 12^e jour de l'infection, on injecte 250 millions de bacilles (auto-vaccin iodé que nous avons préparé avec les germes isolés par hémoculture). Le soir de l'injection, légère réaction fébrile, réaction érythémateuse très franche.

Le 13^e jour, injection de 500 millions de bacilles de l'auto-vaccin, la réaction de défervescence est de 1°5. Le malade se sent mieux, mais le 16^e jour la température dépasse 40°. In-

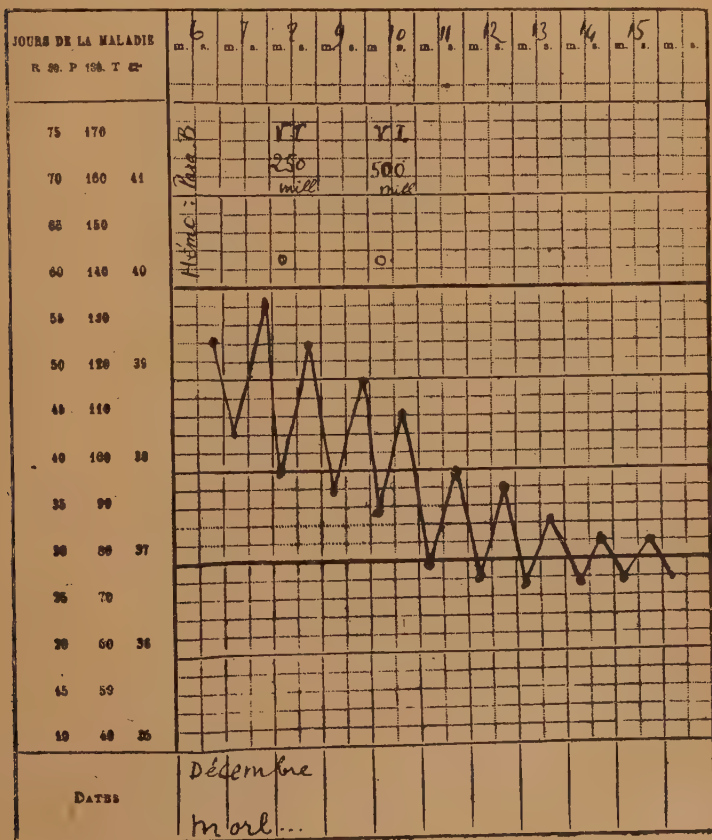
jection de 500 millions de bacilles ; le 19^e jour, même injection. Les réactions de défervescence atteignent 2° et le malade voit sa température tomber définitivement à 37° le 21^e jour de sa maladie. Il sort complètement guéri de l'hôpital.

OBSERVATION IV

(Personnelle). Service de M. le Docteur Legry

Paratyphoïde B traitée par deux injections de stock vaccin iodé mixte. Guérison rapide.

Mlle Morlaix, 18 ans, entre à l'hôpital de la Charité le 6^e jour de sa maladie avec le diagnostic de fièvre typhoïde.



La malade se plaint de courbature, de céphalée, d'insomnie. Elle a eu une épistaxis il y a trois jours.

On observe du gargouillement dans la fosse iliaque droite, de la splénomégalie. Absence de taches rosées. La température est à 39°6.

Le séro-diagnostic de Widal est positif au 1/300° avec le para B et l'hémoculture permet d'isoler ce germe.

Le 8^e jour de la maladie, injection de 250 millions de bacilles (vaccin mixte iodé). Le 10^e jour, injection de 500 millions de bacilles. Les réactions à la piqûre sont nettes et très marquées.

Le 11^e jour, la température atteint 37° et après quelques oscillations s'y maintient définitivement.

OBSERVATION V

(Personnelle). Service de M. le Professeur F. Bezançon

Fièvre typhoïde grave traitée dès le début par le vaccin mixte iodé. Trois injections. Guérison.

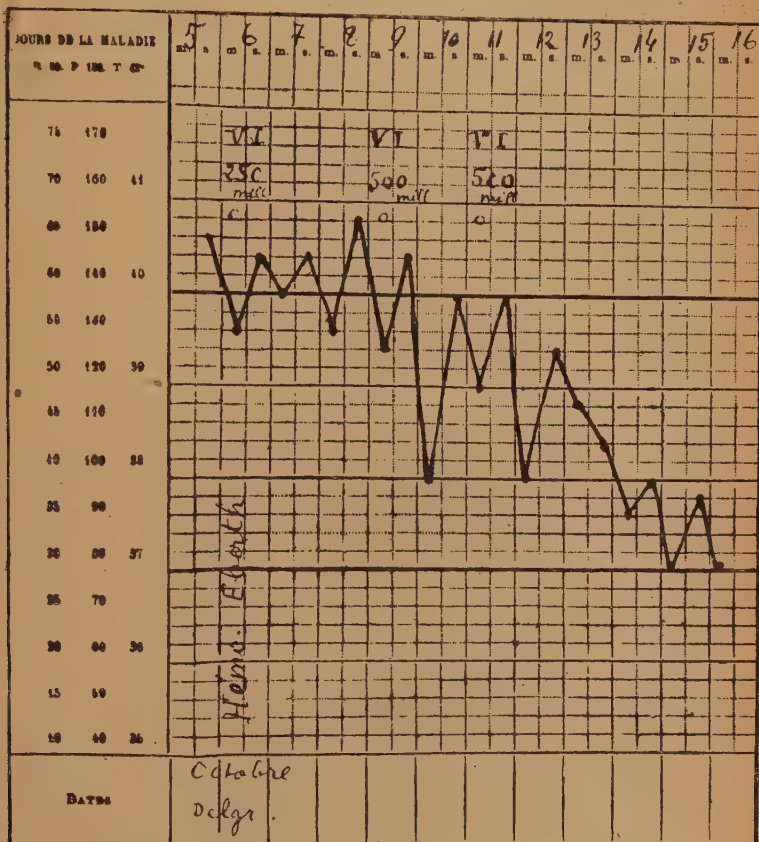
Mme Delg..., 32 ans, entre à la Charité le 10 octobre 1918, pour une dothiéntérie au début.

La malade se plaint de douleurs abdominales, elle est prostrée et répond à peine aux questions. L'abdomen est douloureux, la rate est augmentée de volume ; absence de taches rosées. Pas d'albumine. Pouls 84.

Le séro-diagnostic est positif à l'Eberth au 1/180° et aux para A et B au 1/50°. L'hémoculture permet de déceler le bacille d'Eberth.

Le 6^e jour de la maladie, injection de 250 millions de bacilles, légère réaction vaccinale.

Le 9^e jour, injection de 500 millions de bacilles, réaction de défervescence de 2°4 ; réascension le lendemain.



Le 11^e jour, injection de 500 millions de bacilles ; le 15^e jour, la température atteint 37°. La malade est très améliorée et sort en convalescence de l'hôpital.

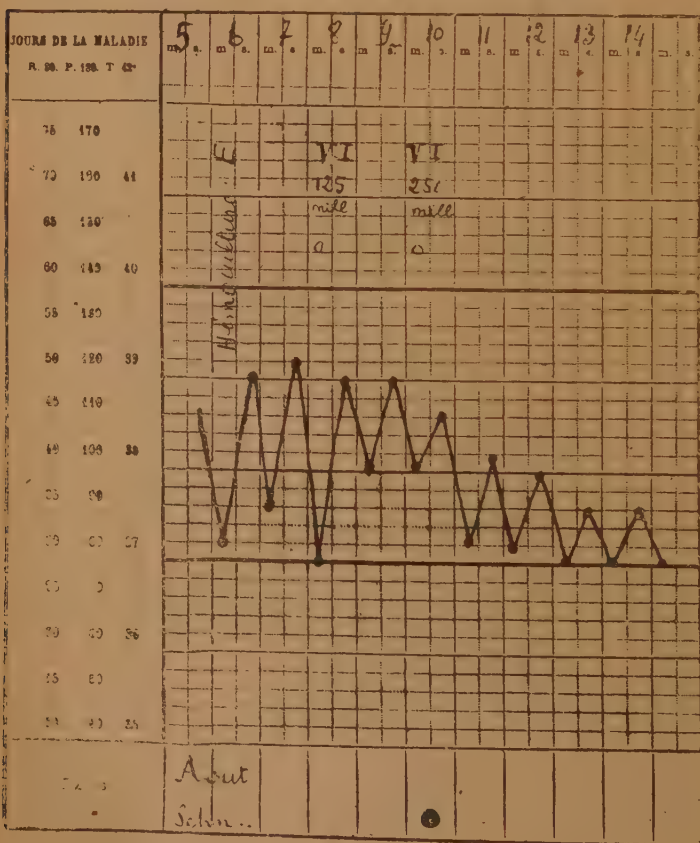
OBSERVATION VI

(Personnelle). Service de M. le Docteur Legry

Fièvre typhoïde de moyenne gravité, traitée par 2 injections de vaccin mixte iodé. Guérison.

Schn..., 21 ans, est envoyé à l'hôpital de la Charité le 21 août 1918, avec le diagnostic de fièvre continue.

Le malade se plaint de céphalée, d'insomnie. Il a des douleurs abdominales, un peu de diarrhée. Absence de taches rosées. Splénomégalie. Urines non albumineuses. Pouls à 80.



L'hémoculture montre que l'infection est due au bacille d'Eberth.

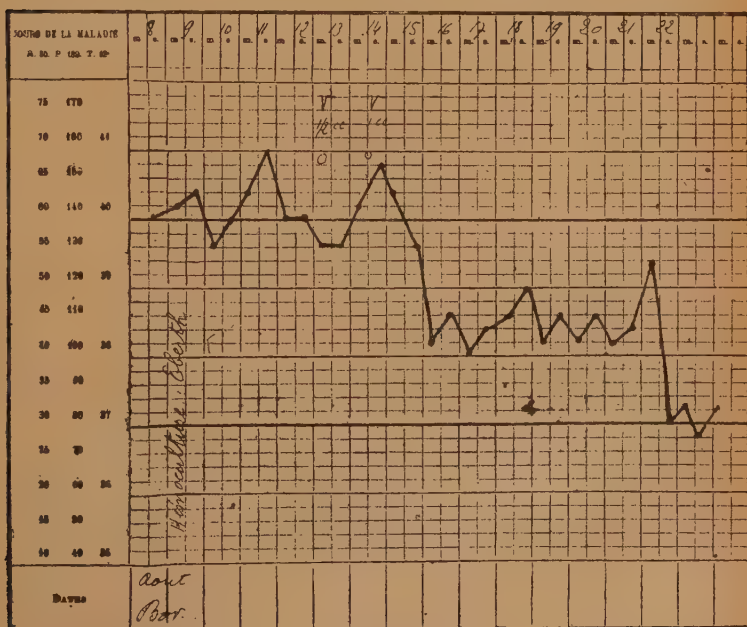
Le malade est entré au 5^e jour de sa maladie. Trois jours après, il reçoit une injection de 125 millions de bacilles. Réaction vaccinale très nette. Le 10^e jour, injection de 250 millions de bacilles. La température baisse graduellement en lysis et atteint la normale le 13^e jour de la maladie. Le malade sort de l'hôpital complètement guéri.

OBSERVATION VII

(Personnelle). Service de M. le Professeur F. Bezançon

Fièvre typhoïde traitée par deux injections de vaccin mixte iodé. Guérison.

Mme Bov..., 34 ans, entre à l'hôpital de la Charité, le 8^e jour de sa maladie. Elle se plaint de douleurs lombaires, de cépha-



lée. La langue est saburrale, rôtie. Diarrhée. Splénomégalie. Urines non albumineuses. Pouls à 112. L'hémoculture a montré la présence dans le sang du bacille d'Eberth.

La température se maintient très élevée et atteint même 40°.

Le 13^e jour de la maladie, injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin iodé mixte. La température s'élève malgré l'injection. Le lendemain nouvelle injection de 1 cent. cube de vaccin. La réaction de défervescence est progressivement de 2°8 et après un stade d'une semaine entre 38 et 39°, la température tombe à 37° et s'y maintient.

La convalescence a été interrompue par un érysipèle facial. La malade sort complètement rétablie de l'hôpital.

OBSERVATION VIII

(Personnelle). Service de M. le Docteur Legry

Fièvre typhoïde grave ; entrée le 10^e jour du début de la maladie. Traitement par cinq injections de vaccin iodé mixte. Guérison.

Mlle Du..., 21 ans, entre à l'hôpital de la Charité, le 10^e jour de sa maladie, avec le diagnostic de fièvre typhoïde. Le diagnostic clinique s'impose. Une hémoculture nous montre la présence dans le sang du bacille d'Eberth.

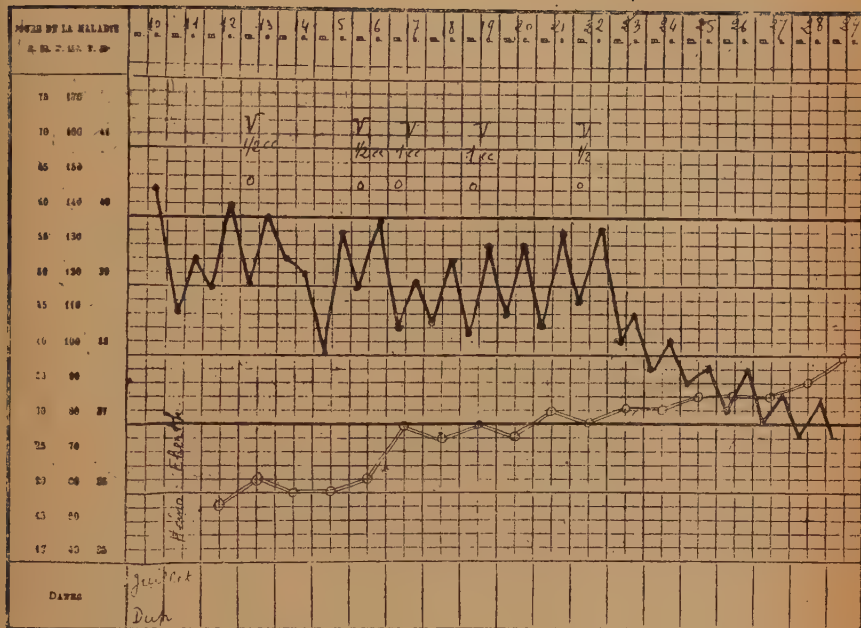
En dehors des signes habituels, la malade présente un peu de myocardite.

Le 13^e jour de la maladie, injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin ; réaction vaccinale nette. Défervescence de 2 degrés.

Le 16^e jour, la malade reçoit $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin.

Le 17^e jour on inocule 1 cent. cube de vaccin ; peu de réaction.

Deux injections supplémentaires sont faites, une le 19^e jour



et l'autre le 22^e jour. A partir de cette date, la température baisse graduellement en lysis et atteint 37°2 le 26^e jour. La vaccinothérapie dans ce cas ne semble pas avoir eu une action notable sur la durée de l'infection.

OBSERVATION IX

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Chauffard)

Fièvre typhoïde traitée par une injection de vaccin iodé mixte. Guérison rapide, malgré début par des complications pulmonaires.

Mlle A. Rinch..., 30 ans, infirmière, entre à l'hôpital St-Antoine pour point de côté et toux.

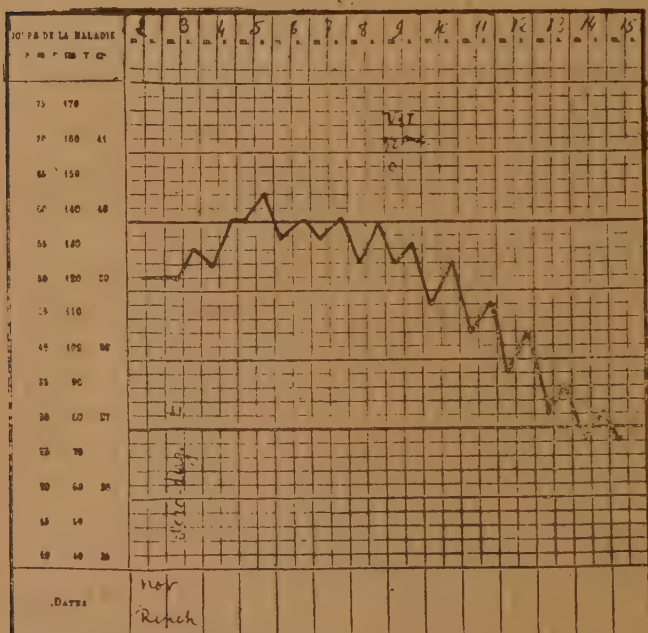
La maladie a débuté brusquement par des frissons et de la céphalée. La malade a de l'anorexie, la toux est quinteuse. Sur les lèvres une vésicule d'herpès.

L'examen du poudmon montre des vibrations thoraciques augmentées au niveau de la base gauche avec submatité et respiration soufflante.

Urines non albumineuses.

Les jours suivants, la céphalée devient plus intense et des taches rosées apparaissent sur l'abdomen.

Le séro-diagnostic de Widal est positif à l'Eberth au 1/150°.



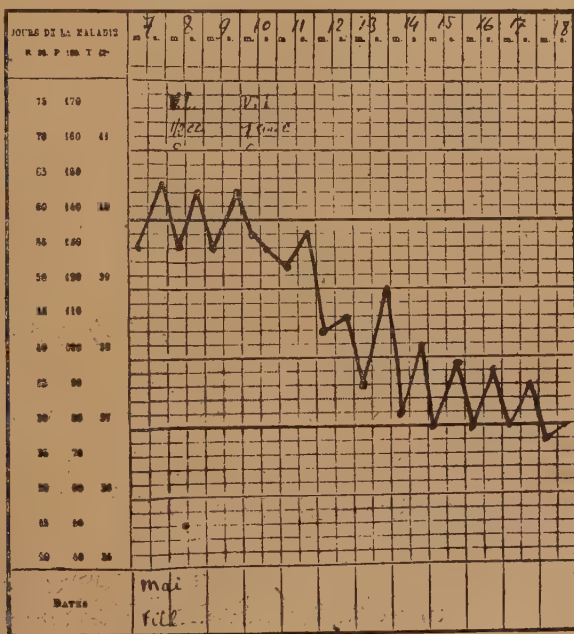
Le 9^e jour de la maladie, injection sous-cutanée de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin iodé. La température baisse progressivement en lysis et atteint la normale le 14^e jour de la maladie. La malade sort convalescente de l'hôpital.

OBSERVATION X

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Chauffard)

Fièvre typhoïde grave avec hémorragie intestinale. Rechute. Traitement par quatre injections de vaccin iodé. Guérison tardive.

M. Vill..., entre à l'hôpital St-Antoine le 20 mai 1919 avec le diagnostic de fièvre typhoïde. Il est au 7^e jour de sa maladie ; la langue est sèche, rôtie ; il présente de la diarrhée. Sur l'abdomen, taches rosées lenticulaires. Urines non albumineuses. Le séro-diagnostic est négatif.



Le 8^e jour, injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin iodé. Pas de réaction rouge au niveau de la piqûre. La température se maintient en plateau à 40°4.

Le 10^e jour, injection d'un centimètre cube de vaccin ; la température baisse d'un degré. Le lendemain les selles présentent du sang. La température baisse en lysis et le 18^e jour, le malade est apyrétique.

A dater du 23^e jour de la maladie, la température présente des oscillations ascendantes et atteint 40° le 28^e jour. On fait 2 injections de vaccin iodé, une troisième le 10 juin et une quatrième le 16 juin. Aucune rougeur locale. Au cours de la convalescence, phlébite droite. Le malade sort définitivement guéri à la fin de juillet 1919.

OBSERVATION XI

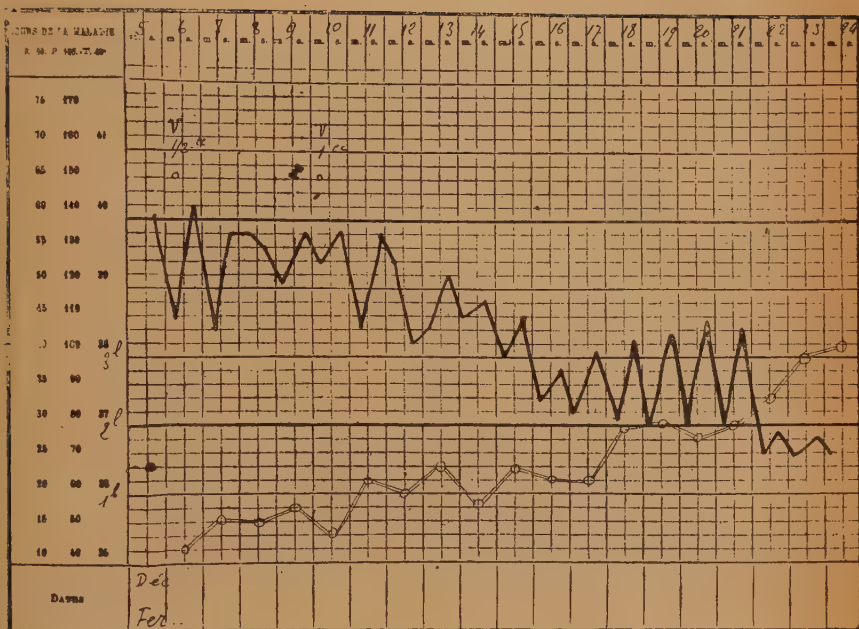
(Due à l'obligeance de M. le Professeur Chauffard)

Fièvre typhoïde grave chez un malade atteint de maladie mitrale à prédominance mitrale. Rechute. Traitement par deux injections de vaccin iodé. Guérison.

M. Fer..., 21 ans, entre à l'hôpital St-Antoine, salle Dieulafoy, le 8 décembre 1919, pour fatigue générale, céphalalgie, courbature et fièvre. Le malade est au cinquième jour de sa maladie.

A l'examen clinique, on observe du gargouillement dans la fosse iliaque droite. Splénomégalie. L'examen du cœur montre un frémissement cataire accompagné d'un choc de la pointe ; un souffle prolongé à la pointe au premier temps et un claquement systolique de la mitrale. Le malade a eu une crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 13 ans. L'hémoculture montre la présence dans le sang du bacille d'Eberth.

Le 6^e jour de la maladie, injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin iodé, la réaction de défervescence est de 1°5.



Le 10^e jour, injection de 1 cent. cube de vaccin iodé. La courbe de température présente plusieurs oscillations et atteint 37°2 le 16^e jour. Une petite rechute retarde la guérison qui est définitive le 23^e jour de la maladie.

OBSERVATION XII

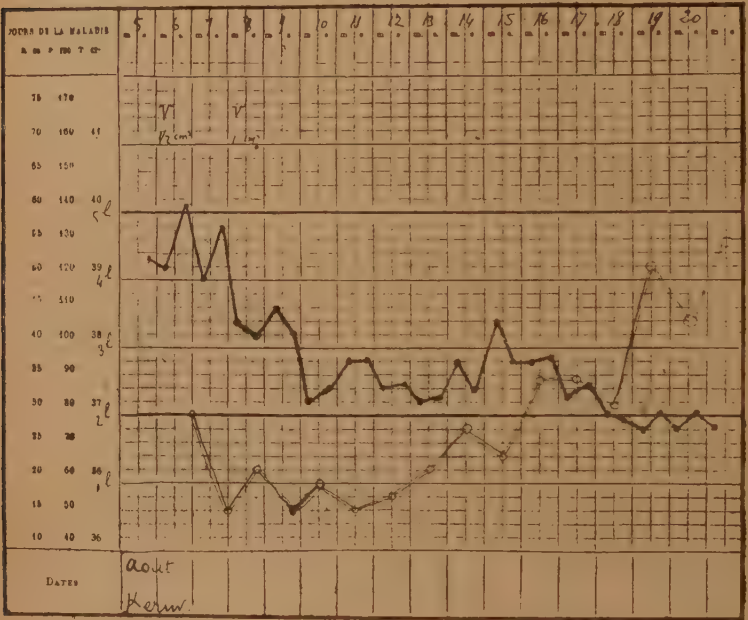
(Due à l'obligeance de M. le Professeur Chauffard)

*Fièvre typhoïde traitée par deux injections de vaccin iodé.
Guérison.*

Kérin..., 17 ans, entre à l'hôpital St-Antoine le 5^e jour de sa maladie pour fatigue et courbature générale.

Le malade se plaint de céphalée. A l'examen on observe une

langue rôtie, sèche, saburrale ; fosse iliaque droite douloureuse avec gargouillement. Splénomégalie. Râles sous-crépitaux aux deux bases. Diarrhée. Urines non albumineuses.



Le 6^e jour, injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin. Réaction locale nette.

La température baisse de un degré ; le lendemain, nouvelle chute de 1 degré.

Le 8^e jour, injection de 1 cent. cube de vaccin iodé. Après un stade de huit jours entre 38° et 39°, la température atteint 37° le 18^e jour de la maladie. Le malade sort guéri de l'hôpital.

OBSERVATION XIII

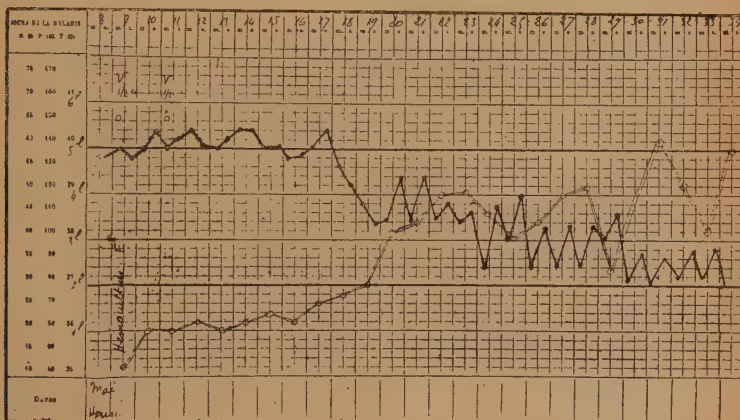
(Due à l'obligeance de M. le Professeur Chauffard)

Fièvre typhoïde grave avec hémorragie intestinale. Traitement par deux injections de vaccin iodé. Guérison lente, retardée par des abcès et purpura.

Hous..., 17 ans, tapissier, entre à l'hôpital St-Antoine le 8^o jour de sa maladie. Il a eu des épistaxis, se plaint de céphalée. Il a de la diarrhée. On constate à l'examen du gargouillement dans sa fosse iliaque droite, une rate augmentée de volume, des râles sous-crépitaux aux deux bases.

Pouls 96. Tension artérielle 14-6.

Urines albumineuses.



L'hémoculture a montré la présence du bacille d'Eberth.

Les 9^e et 11^e jours de la maladie, on injecte à chaque fois $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin iodé. Pas de réaction érythémateuse. La température se maintient en plateau.

Le 13^e jour, légère hémorragie intestinale qu'on décèle par la réaction de Veber. Le 17^e jour, caillot sanguin dans les selles. A dater de ce jour, la température baisse graduellement. La

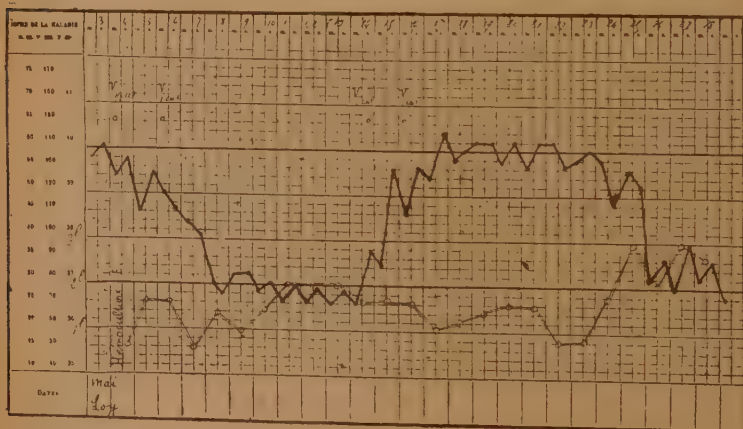
guérison est retardée par un abcès à la cuisse le 25^e jour, de l'infiltration purpurique tibio-tarsienne qui apparaît le 28^e jour et un nouvel abcès le 32^e jour. Le malade, malgré tous ces incidents, sort guéri de l'hôpital.

OBSERVATION XIV.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Chauffard)

Fèvre typhoïde avec rechute. Traitement par quatre injections de vaccin iodé. Guérison.

Mme Loy..., 33 ans, infirmière, entre à l'hôpital St-Antoine le 21 mai 1919. Elle a eu une épitaxis, se plaint de céphalée. A son entrée a encore de la céphalée, six selles diarrhéiques par jour et légèrement sanglantes. Splénomégalie et présence de taches rosées sur l'abdomen.



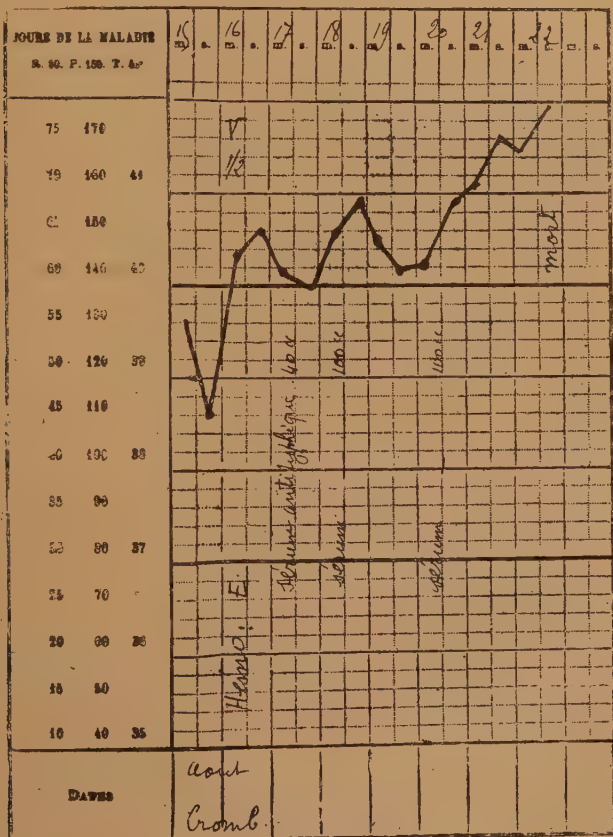
Présence dans le sang de bacille d'Eberth isolé par hémoculture. Le 4^e jour de la maladie, injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin iodé. Le 6^e jour, injection de 1 cent. cube de vaccin iodé. La température est à 37° le 8^e jour et l'apyrexie se maintient ainsi pendant six jours. Rechute à partir du 14^e jour,

on fait deux injections de vaccin iodé qui n'ont aucune action sur la température. Après une période en plateau de huit jours, la température baisse brusquement et la malade sort guérie de l'hôpital malgré ce petit incident.

OBSERVATION XV

(Personnelle). Service de M. le Professeur F. Bezançon

Fièvre typhoïde ataxo-adynamique, complications pulmonaires, pneumonie. Présence d'acidose. Mort malgré traitement vaccinothérapique et sérothérapique.



Mme Cromb..., entre à l'hôpital de la Charité le 27 août 1918, le 15^e jour de sa maladie. Elle arrive des pays envahis après un séjour de plusieurs mois en Allemagne où elle a eu de grandes privations.

Elle est prostrée. Son teint est terreux. Langue et lèvres fuligineuses. Vomissements continuels. Diarrhée. Splénomégalie. Présence de taches rosées sur l'abdomen. Pouls 100.

Bruits du cœur assourdis, rythme embryocardique.

Urines albumineuses : présence d'acidose (réaction de Gerhardt et de Legal). L'acidose a persisté pendant toute la durée de la maladie.

Hémoculture : Eberth.

Le lendemain de son arrivée, une injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin iodé ne donne aucune réaction : on prescrit la balnéothérapie, des injections d'huile camphrée, de strychnine et d'adrénaline. L'état reste grave. On injecte 240 cent. cubes de sérum antityphique de Nicolle, mais la malade fait une pneumonie droite et meurt subitement le 22^e jour de la maladie avec une température de 42°.

OBSERVATION XVI.

(En collaboration avec le Docteur Dalsace)

Fièvre typhoïde avec complications pulmonaires. Traitement par quatre injections d'auto-vaccin iodé. Guérison.

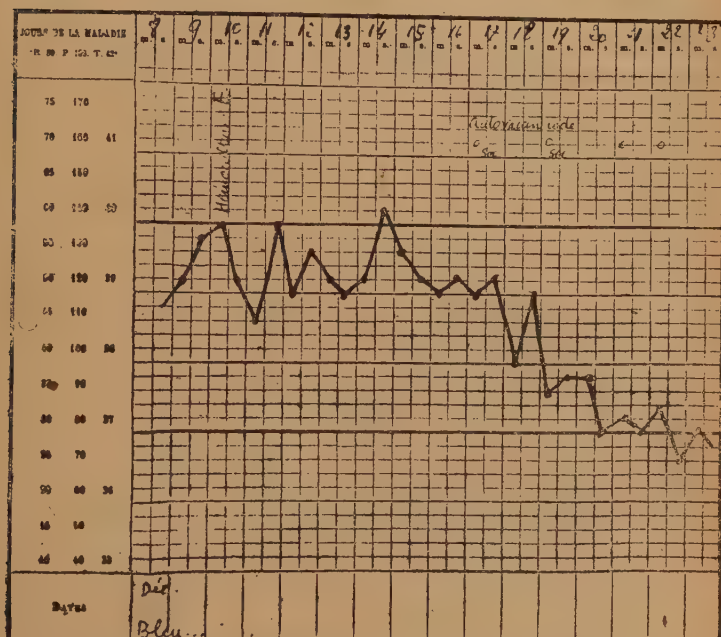
M. Bleuz..., 19 ans, entre à l'hôpital Boucicaut le 10^e jour de sa maladie avec un ensemble de symptômes évoquant une dothiérientérie.

Elle répond lentement aux questions. Langue rôtie. Lèvres et gencives fuligineuses. Douleurs abdominales et gargouillement dans la fosse iliaque droite. Taches rosées nombreuses. Splénomégalie.

Urines albumineuses.

Pouls à 116. Tension artérielle maxima 11, minima 7,5.

Sérodiagnostic positif à l'Eberth au 1/300°. Hémoculture : Eberth. Les jours suivants, la malade est très prostrée, persistance des symptômes de l'infection typhoïdique. A la base gau-



che on observe un foyer de râles sous-crépitaux fins et une respiration rude à droite. On note une tendance à l'embryocardie.

Le 17^e jour de la maladie, injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube, auto-vaccin iodé. La température baisse de 1°2 ; la malade est moins prostrée.

Le 19^e jour, le 21^e jour et le 22^e jour nouvelles injections de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin. La malade réagit à chaque injection vaccinale.

Apyrexie à partir du 23^e jour qui se maintient jusqu'à la sortie de l'hôpital.

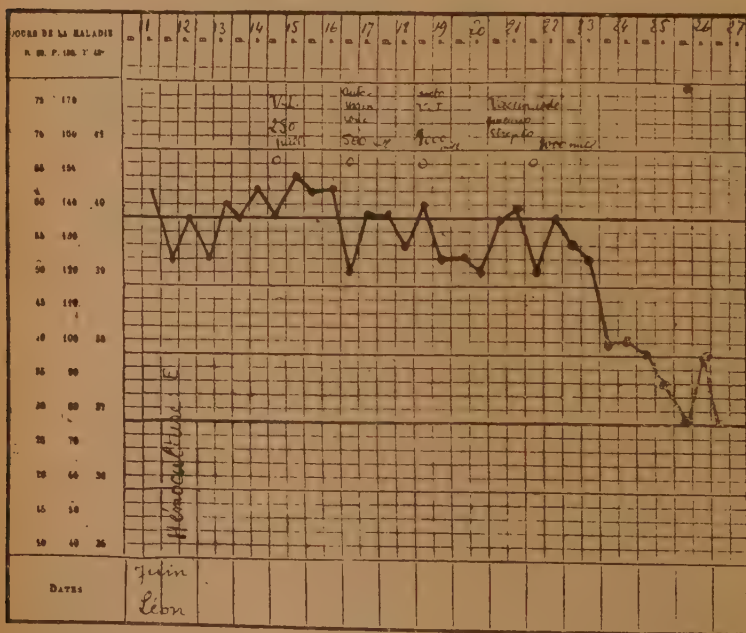
OBSERVATION XVII

(En collaboration avec le Docteur Dalsace)

Fièvre typhoïde grave. Hémoculture : Eberth. Complications pulmonaires. Traitement par auto-vaccin iodé. Guérison retardée par une broncho-pneumonie qui fut traitée par un vaccin pneumo-stepto-iodé.

S. Léon..., 16 ans, entre à l'hôpital Boucicaut le 16^e jour de sa maladie, pour courbature générale et dyspnée.

Depuis deux mois elle tousse continuellement. Dix jours avant son entrée à l'hôpital elle a eu de la céphalée, de l'insomnie et une toux fréquente.



A l'examen, on observe une malade dyspnéique, -obligée de s'asseoir sur son lit, se plaignant d'un point de côté droit.

Dans l'aisselle droite on trouve un foyer de râles sous-crépita-
nants fins et des râles ronflants et sibilants aux deux bases.

Expectoration muco-purulente. Pouls 116. Tension artérielle 12-6,5. Urines albumineuses.

Ces symptômes ne sont pas suffisants pour expliquer une température en plateau à 40°. L'hémoculture décèle dans le sang la présence du bacille d'Eberth et des taches rosées apparaissent sur l'abdomen le 14^e jour de la maladie.

Le 15^e jour, injection de 1/4 cent. cube de stock-vaccin iodé ; peu de réaction locale.

Le 17^e jour, injection de 1/2 cent. cube d'un auto-vaccin iodé, réaction locale marquée. Les phénomènes pulmonaires persistent, mais dans l'ensemble il y a de l'amélioration.

Le 19^e jour, injection de 1 cent. cube d'auto-vaccin iodé ; les signes pulmonaires sont toujours très marqués ; submatité et râles sous-crépitaux à la base droite ; râles et sibilances base gauche.

Le 21^e jour, injection de 1 cent. cube auto-vaccin iodé typhique et de 1 cent. cube stock vaccin pneumo-strepto-iodé. A partir de cette date, l'aspect général devient meilleur. Apyrexie au 25^e jour. Sort de l'hôpital en bonne voie de guérison.

OBSERVATION XVIII

(En collaboration avec le Docteur Dalsace)

Fièvre typhoïde chez une spécifique en cours de traitement. Hémoculture. Eberth. Traitement par quatre injections de vaccin iodé. Guérison lente due à la présence de complications pulmonaires.

Mitr..., 21 ans, entre à l'hôpital Boucicaut le 25 mai 1919 pour fièvre typhoïde. La malade avant son entrée suivait un traitement antisypilitique. Depuis plusieurs jours était très

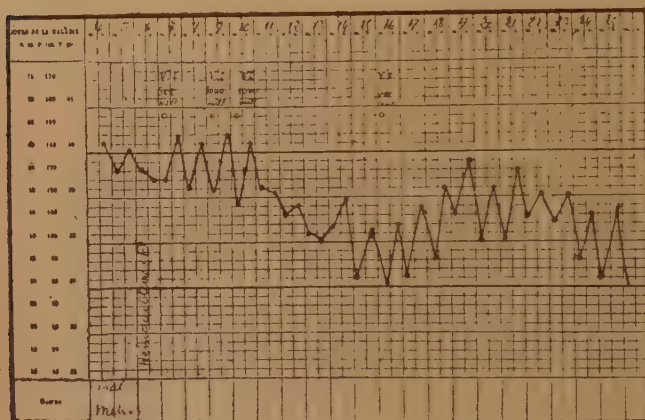
fatiguée, avait de l'insomnie. A son entrée est absolument prostrée, répond difficilement aux questions. Sur le thorax, l'abdomen, nombreuses taches rosées. Splénomégalie. Météorisme.

Râles disséminés aux deux bases pulmonaires.

Pouls dicrote, faible = 104.

Urines albumineuses.

Hémoculture : Eberth.



Le 7^e jour, injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin iodé. Rougeur locale peu marquée.

Le 9^e jour, injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin iodé.

Le 10^e jour, injection de 1 cent. cube de vaccin iodé. La température baisse graduellement, atteint 37° le 16^e jour, mais la malade présente à sa base gauche de la matité, du silence et quelques sous-crépitaux.

La température remonte, une quatrième injection de vaccin iodé n'a aucune action, les phénomènes pulmonaires persistent une semaine et l'apyrexie est définitive le 29^e jour de la maladie.

OBSERVATION XIX

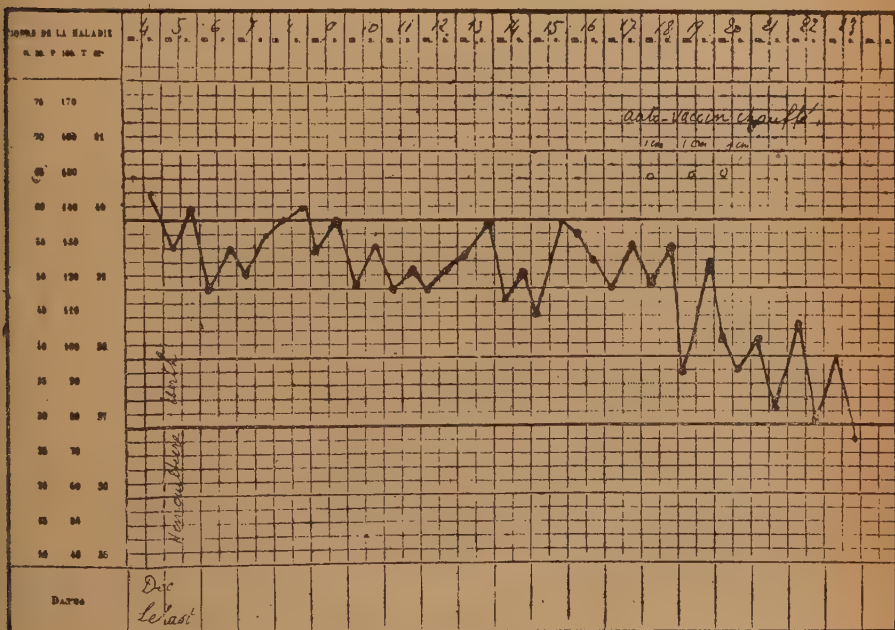
(En collaboration avec le Docteur A. Jacquelin)

*Infection paratyphoïde B traitée par un auto-vaccin chauffé.
Guérison.*

Mlle Lebast..., 20 ans, entre à l'hôpital Boucicaut le 25 décembre 1919, pour courbature et fièvre. Depuis quatre jours, se plaint de céphalée, d'insomnie. A son entrée, elle présente tous les signes cliniques d'une infection typhoïde.

Le séro-diagnostic est positif au 1/400°. au para B.

L'hémoculture révèle la présence dans le sang du para B.



Après quelques jours de traitement par la balnéothérapie, l'état de la malade ne s'améliore pas ; des signes pulmonaires apparaissent : respiration rude au sommet gauche et à la base, sibilances.

L'hémoculture montre la présence du bacille d'Eberth.

Après une période d'une semaine où la température se maintient en plateau à 40°, on fait une série d'injections d'auto-vaccin chauffé.

Première injection le 12^e jour de la maladie, $\frac{1}{2}$ cent. cube ; puis neuf injections de 1 cent. cube d'auto-vaccin chauffé, jusqu'à obtention de l'apyrexie complète.

La température atteint la normale le 26^e jour de la maladie et la malade sort en bonne voie de guérison.

Cette observation montre l'innocuité de la vaccinothérapie, même à fortes doses, quand on se sert d'un vaccin atoxique (chauffé ou iodé).

OBSERVATION XXI

(Personnelle). Service de M. le Docteur Legry

Fièvre typhoïde très grave. Traitement par vaccinothérapie et sérothérapie associées. Guérison après accidents sérieux.

Mlle Maill..., 17 ans $\frac{1}{2}$, vient d'être évacuée des régions libérées où elle a subi de pénibles privations. Elle est envoyée à l'hôpital de la Charité pour fièvre typhoïde.

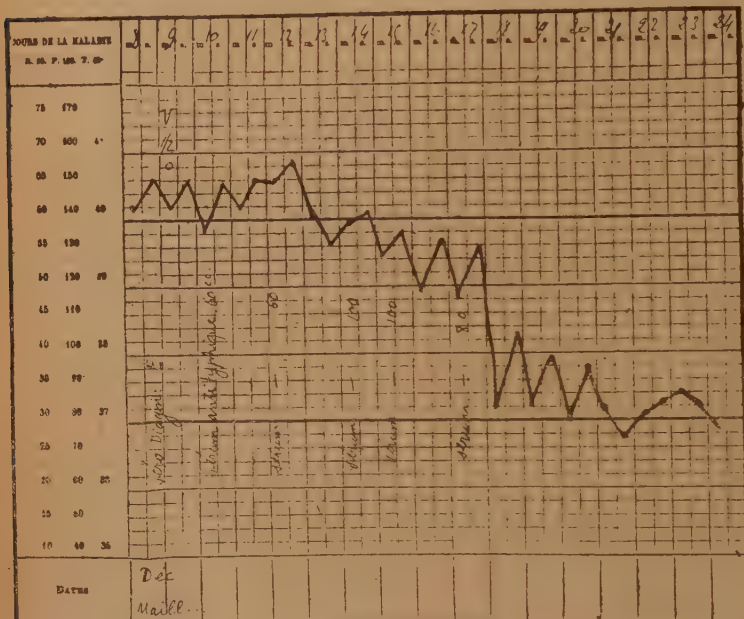
En plus des symptômes typhiques (taches rosées splénomégalie), elle présente un assourdissement des bruits du cœur, l'impulsion cardiaque est faible, le choc de la pointe est à peine perçu.

Le séro-diagnostic est positif limite à l'Eberth au 1/80°.

Le lendemain de l'entrée, au 9^e jour de la maladie, injection de $\frac{1}{2}$ cent. cube de vaccin iodé. Pas de réaction.

Le malade présente un état ataxo-adynamique, on suspend le vaccin et on lui injecte du sérum antityphique mis obligeamment à notre disposition par M. le Professeur Nicolle de l'Institut Pasteur. On injecte successivement 120 cent. cubes.

puis 200 cent. cubes, puis 80 cent. cubes de sérum antityphique ; au total 400 cent. cubes de sérum répartis en cinq inje-



tions. La malade est améliorée très rapidement : sa convalescence est retardée par l'apparition d'accidents sériques (arthralgie, urticaire). Elle sort complètement guérie de l'hôpital.

Résumé des Observations

OBSERVATIONS	MICROBE DÉTERMINÉ	DÉBUT du TRAITEMENT	DOSES UTILISÉES												DURÉE DE LA FIÈVRE	COMPLICATIONS	RÉSULTATS
			Nombre d'injections	DOSES EN CENTIMÈTRES CUBES													
1	E	8 ^e JOUR	3	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$								23		Guérison.	
2	E	9 ^e —	4	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$							20		Id.	
3	E	6 ^e —	4	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$							31		Id.	
4	B	6 ^e —	2	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$									15		Id.	
5	E	5 ^e —	3	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$								16		Id.	
6	E	5 ^e —	2	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$									13		Id.	
7	E	8 ^e —	2	$\frac{1}{2}$	1									22		Id.	
8	E	10 ^e —	5	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	1	$\frac{1}{2}$						26		Id.	
9	E	2 ^e —	1	$\frac{1}{2}$										14		Id.	
10	E	7 ^e —	2	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$									18	Hém. intestinale.	Id.	
11	E	5 ^e —	2	$\frac{1}{2}$	1									23	Rechute.	Id.	
12	E	5 ^e —	2	$\frac{1}{2}$	1									18		Id.	
13	E	8 ^e —	2	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$									32	Hém. intestinale.	Id.	
14	E	3 ^e —	4	$\frac{1}{2}$	1	1	1							30	Rechute.	Id.	
15	E	15 ^e —	1	$\frac{1}{2}$											Pneumonie	Mort.	
16	E	8 ^e —	4	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$							23		Guérison.	
17	E	11 ^e —	4	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	1							25	Broncho-pneumonie	Id.	
18	E	4 ^e —	4	$\frac{1}{2}$	1	1	1							24	Rechute.	Id.	
19	B	4 ^e —	3 (V.Ch.)	1	1	1								23		Id.	
20	E	4 ^e —	10 (V.Ch.)	$\frac{1}{2}$	1	1	1	1	1	1	1	1	1	26		Id.	
21	E	8 ^e —	1	$\frac{1}{2}$										24		Id.	
			+ 400 cm ³ de sérum anti.														

CONCLUSIONS

La bactériothérapie est une méthode thérapeutique suffisamment étudiée aujourd'hui pour que l'on ait le droit de la faire entrer dans la pratique médicale.

C'est une méthode inoffensive quand elle est appliquée avec discernement.

Son efficacité est en raison directe de la précocité du diagnostic et du traitement. On ne doit injecter que des doses faibles pour commencer et correctement espacées dans le temps.

Pour la fièvre typhoïde, l'emploi de la vaccinothérapie dans le premier septénaire a la valeur d'un traitement abortif. Dans le deuxième et troisième septénaires, l'action vaccinothérapique se poursuit, mais avec des résultats plus défavorables. Dans le quatrième septénaire, elle est inutile ou même nuisible.

Le vaccin utilisé doit être atoxique. Les microbes ne doivent pas être autolysés et ne présenter aucune désintégration. Entre autres, le vaccin iodé et le vaccin chauffé remplissent ces conditions.

On doit utiliser des doses relativement élevées, de 250 à 1.000 millions de bacilles.

L'introduction du vaccin peut être faite par la voie sous-cutanée, la voie intra-veineuse ou la voie buccale. Il y aurait, semble-t-il, avantage à associer l'une des deux premières voies avec la voie digestive.

L'injection sous-cutanée de vaccin est suivie d'une réaction locale spécifique qui est un signe très favorable et s'accompagne le plus souvent d'une chute nette de la température.

Les réactions fébriles observées à la suite des injections de vaccin sont inoffensives ; plus cette réaction fébrile est marquée, plus la défervescence qui suit est considérable. Les chutes de température pourront être de un à deux degrés.

Les malades qui ont une chute de température à une première piqûre réagissent la plupart du temps par une nouvelle baisse à chaque nouvelle injection.

Les contre-indications sont la gravité de l'état général, les complications pulmonaires, l'apparition de douleurs au niveau de la vésicule biliaire, ou le stade trop avancé de la maladie.

Le traitement précoce par la vaccinothérapie semble éviter les complications, mais ne paraît pas réprimer les rechutes. Les infections à paratyphiques A et B sont justifiables du même traitement bactériothérapique. Les résultats sont comparables à ceux obtenus dans le traitement de la fièvre typhoïde. On pourra utiliser pour leur traitement soit un stock vaccin mixte T. A. B., soit un vaccin simple, soit un auto-vaccin.

Vu, le Doyen,

ROGER.

Vu, le Président,

BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie antérieure à 1914 est complète dans les excellentes Thèses de MM. P. Pruvost et A. Gauchery.

1914

P. PRUVOST. — Traitement de la fièvre typhoïde chez les enfants par les injections de vaccin spécifique. — Thèse, Paris, 1914.

A. GAUCHERY. — La vaccinothérapie typhique. — Thèse, Paris, 1914.

Mlle WEINZWEIG. — La vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde. — Thèse, Paris, 1914.

RANQUE et SÉNEZ. — Action de l'iode sur le bacille d'Eberth. — C. R. Soc. Biologie, 26 décembre 1913.

RANQUE et SÉNEZ. — Vaccination antityphique par le vaccin iodé ; Résultats fournis par 4.000 injections chez l'homme. — C. R. Soc. Biologie, 20 déc. 1913.

RANQUE et SÉNEZ. — Vaccination antityphoïdique. Le vaccin iodé. — *Marseille Médical*, 1914, n^{os} 3, 4, 5.

BESREDKA. — Ueber die vaccinothérapie mit sensibilisierten viri. — *Berl. Klin. Woch.*, 19 janvier.

M. COMBY. — A propos de la bactériothérapie de la fièvre typhoïde. — Soc. de Pédiatrie, 10 février.

CHANTEMESSE. — Note sur la vaccination antityphoïde. — *Ac. de Méd.*, 3 mars.

M. GAUTHIER. — Sur la vaccination préventive dans la fièvre typhoïde. — Soc. Médicale de Genève, 29 janvier.

CRESPIN et POUGET. — Autolysat de Vincent et fièvre typhoïde. — Soc. de Médecine d'Alger, 18 février.

M. ROUSSEL. — Six cas de fièvre typhoïde traités par le vaccin bacillaire du Professeur Vincent. — Soc. de Méd. d'Alger, 18 février.

H. VINCENT. — Peut-on immuniser contre la fièvre typhoïde par la voie intestinale ? — *Presse Méd.*, n° 76.

L. LANDOUZY. — Traitement des typhiques. Prophylaxie des fièvres typhoïdes. — *Presse Méd.*, n° 78.

G. MAURANGE. — Vaccinations publiques contre la fièvre typhoïde. — *Presse Méd.*, n° 80.

MORERA. — *Revue de Cienc. Méd. de Barcelona*, mai 1914.

1915

La vaccination antityphoïdique dans l'armée italienne, *Presse Méd.*, 7 janvier.

P. CARNOT et WEILL-HALLÉ. — Atténuation de la fièvre typhoïde chez les vaccinés. — Ac. de Méd., 2 mars.

G. DREYER, AINLEY, WALKER et A. GIBSON. — *The Lancet*, 13 février.

A. CASTELLANI (Ceylan). — *Il Policlinico*, 17 janvier.

G. ETIENNE. — Sérothérapie de la fièvre typhoïde par le sérum de Rodet. — Soc. Méd. des Hôp., 16 avril.

M. LEPEL-COINTET. — Réveil d'une tuberculose ganglionnaire à la suite d'une vaccination antityphoïdique. — Soc. Méd. des Hôp., 7 mai.

P. AMEUILLE et BRULÉ. — La pratique de la vaccination antityphique. — *Presse Méd.*, n° 15, p. 117.

J. P. DUBARRY. — La vaccination antityphoïde par voie gastro-intestinale. — Ac. des Sciences, 25 mai.

F. WIDAL. — Etude sur les vaccinations mixtes antityphoïdiques et antiparatyphoïdiques. — *Presse Méd.*, n° 38; Ac. de Méd., 24 août et 7 septembre.

CIUCA, D. COMBIESCU et J. BALLEANU. — Vaccinations antity-

phiques au virus sensibilisé de Besredka. — *Ann. Inst. Pasteur*, t. XXX, n° 2.

M. CHANTEMESSE. — Sur le vaccin triple de la fièvre typhoïde. — *Ac. de Méd.*, 31 août.

H. VINCENT. — Nouvelles remarques sur le vaccin mixte antityphique et antiparatyphique. — *Ac. de Méd.*, 31 août.

H. MÉRY. — La vaccination antityphoïdique. Vaccination préventive et vaccinothérapie. — *Actualités Médicales*, 1915.

RANQUE et SÉNEZ. — L'immunité spécifique et l'immunité de groupe obtenue contre les bacilles typhiques et paratyphiques A et B par les vaccins iodés. — *Bulletin Ac. de Méd.*, 7 décembre 1915.

E. CSERNEI et A. MARTON. — Die Therapie des abdominal Typhus mit nicht sensibilisierter Vakzine. — *Wien. Klin. Woch.*, t. XXVIII.

T. SLADEK et S. KOTLOWSKI. — Zur Vakzinetherapie des Typhus abdominalis. — *Wien. Klin. Woch.*, t. XXVIII.

GOLDSCHIEDER et AUST. — Ueber die spezifische Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetötenen kulturen von Typhusbazillen. — *Deutsche Med. Woch.*, n° 13.

R. LOWY, E. WILHELM. — Zur Vakzinetherapie des Typhus abdominalis. — *Wien. Klin. Woch.*, t. XXVIII.

GOLDSCHIEDER et KRONER. — Zur Vakzinetherapie des Typhus abdominalis. — *Berlin. Klin. Woch.*, t. LII.

H. W. WILTSCHIRE et MAC GILLY CUDDY. — *Lancet*, 25 septembre 1915.

HELLEN, I. M. WILLIAMS. — *Medical Record*, octobre 1915.

CASTAIGNE. — *Paris Médical*, 1915.

E. B. KRUMBHAR et RICHARDSON. — Valeur de la vaccination typhique dans le traitement de la fièvre typhoïde. — *Am. Journ. of Med. Sc. Philadelphie*, n° 3.

L. BERNARD et PARAF. — Statistique des infections typhoïdes.

CADE et VAUCHER. — Chez les sujets vaccinés contre la fièvre

typhoïde. — Réunion médico-chirurgicale de la X^e armée, 9-10 septembre 1915.

L. LIGNIÈRES. — Considérations sur la vaccination antiparatyphique. — *Ac. de Méd.*, 2 novembre.

F. TRÉMOLIÈRES, P. LOEW et MAILLARD. — Recherches sur la vaccination antityphoïdique par la voie digestive. — *Bull. Acad. Méd.*, 26 octobre.

H. BOURGES. — La fièvre typhoïde chez les sujets vaccinés. — *Bull. Acad. Méd.*, 29 juin.

L. BERNARD. — Les infections typhoïdes et la vaccination antityphoïdique. — *Bull. Acad. Méd.*, 28 septembre.

P. DANILA. — Sur la vaccination avec du vaccin mixte. — *C. R. Soc. Biologie*, p. 479, t. LXXVIII.

E. SERGENT et L. NÈGRE. — Les vaccinations mixtes antityphoïdiques et antiparatyphoïdiques dans l'armée de l'Afrique du Nord. — *Bull. Acad. Méd.*, 26 octobre.

C. BRACK et J. FROHLICH. — Zur Vakzinebehandlung des Typhus abdominalis. — *Wien. Klin. Woch.*, t. XXVIII, 10 juin.

SADAKICHI ICHIKAWA. — Traitement abortif des affections typhiques. — *Mitteil. d. Med. Gesselsch. Zu Tokio*, t. XXVIII.

S. MAZZA. — Die bakteriotherapie des Typhus abdominalis. — *Wien. Klin. Woch.*, t. XXVIII.

VON KORANYI. — Zur Vakzinebehandlung des Typhus abdominalis. — *Wien. Klin. Woch.*, t. XXVIII.

P. KIRSCHBAUM. — Zur Technik des Schutzimpfung gegen Typhus. — *Wien. Klin. Woch.*, t. XXVIII.

HANS EGGERTH. — Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit Typhusvakzine. — *Wien. Klin. Woch.*, t. XXVIII.

ELISEO ORTIZ, MAMERTO ACUNA et L. BELLOC. — Bactériothérapie antityphique chez l'enfant. — *Archiv. de Méd. des enfants*, t. XVIII, n^o 12.

- L. RIMBAUD. — Fièvre typhoïde et vaccination antityphoïdique. — *Presse Méd.*, n° 55.
- A. TOURNADE. — La typhoïde chez les typho-vaccinés. — *Presse Méd.*, n° 58.
- E. GORTER et BOKKEL. — *Folia microbiologica*, t. IV, f. I.
- G. D. DAWON. — *British. medical Journ.*, 24 juillet.
- D. I. DAKEYNE. — *The Lancet*, 11 septembre.
- WILBUR, A. SAWYER. — The efficiency of various antityphoid vaccines. — *Journ. of amer. med. assoc.*, 23 oct., p. 1413.
- H. ALTERSHOFF. — La vaccination contre la fièvre typhoïde dans l'armée néerlandaise. — *Bull. Off. internat. d'hyg. publique*, t. VII, n° 4.
- WILLIAM LYSTER. — Vaccination against typhoid in the United States Army. — *Journal of amer. med. assoc.*, 7 août.
- A. L. GARBAT. — *Journal of amer. med. assoc.*, 6 février.
- P. F. GRAY. — Abortive treatment of typhoid fever by sensitized typhoid vaccine sediment. — *Journal of amer. med. assoc.*, 24 juillet.
- A. CASTELLANI. — Further researches on combined vaccines. — *Centr. f. Bakt.*, I, t. LXXVII, p. 63.
- A. CASTELLANI et R. W. MENDELSON. — Note on the tetra-vaccine. — *British. Med. Journ.*, 13 nov., p. 711.
- S. BELFANTI. — Spunti critici sulla vaccinazione antitifida ospedale maggiore, Milano, 9 sept. 1915.
- L. MERELLI. — Vaccination multiple simultanée. — *Pathologica*, t. VII, p. 445.
- J. W. JOBLING, W. PETERSEN et A. EGGSTEIN. — *The Journ. of experim. Med.*, vol. XXII, n° 5, 1^{er} novembre.

1916

- MARCEL LABBÉ. — Vaccination et paratyphoïdes. — *Presse Méd.*, n° 3.

- F. WIDAL et J. COURMONT. — Revaccination antityphoïdique et vaccination antiparatyphoïdique. — *Presse Méd.*, n° 8.
- E. RIST. — Action de la vaccination antityphique sur la genèse des fièvres paratyphoïdes. — Soc. Médicale des Hôp., 4 février.
- M. LABBÉ et MOUSSAUD. — Traitement de la fièvre typhoïde par l'or colloïdal. — *Presse Méd.*, n° 14.
- T. H. WHITTINGTON. — A report on the use of stock vaccines in infections by the bacillus typhosus with an analysis of 230 cases. — *Lancet*, t. CXC, 8 avril, p. 759.
- M. L. TARASSÉVITCH. — Vaccination antityphique dans l'armée russe. Acad. de Méd., 9 mai.
- A. CHANTEMESSE et GRIMBERG. — Les fièvres typhoïdes intriquées. *Presse Méd.*, n°s 34 et 35.
- G. ETIENNE. — Académie de Médecine, 4 juillet 1916.
— Sérothérapie de la fièvre typhoïde éberthienne. — Soc. Méd. des Hôp., 30 juin.
- G. LIAN. — Des injections d'adrénaline dans les accidents graves de la vaccination paratyphoïdique et antiparatyphoïdique. — *Presse Méd.*, p. 326.
- A. RODET. — Sérothérapie antityphoïdique. — Acad. de Méd., 25 juillet.
- L. TARASSÉVITCH, L. ALEXINA, H. GLOTOVA. — Société de Biologie, juin 1916.
- F. WIDAL et H. MÉRY. — Vaccination des albuminuriques par le vaccin chauffé triple antityphoïdique et antiparatyphoïdique. — *Presse Méd.*, n° 33.
- PETZETAKIS. — Vaccinothérapie intra-veineuse. — C. R. Soc. de Biol., t. LXXIX, 22 juillet; *Progrès Médical*, 9 décembre.
- A. GALAMBOS. — *Zeits. f. Kln. Méd.*, t. LXXXVII, p. 127.
- M. LOEPER. — Réaction surrénale et vaccination antityphique. — *Presse Méd.*, 19 octobre.

L. DUERNET. — La vaccination antiparatyphoïdique dans une division du front. — Thèse, Nancy, 1916.

J. COURMONT et DEVIC. — Académie des Sciences, 6 novembre, t. CLXIII.

PÉTROWITCH. — Académie de Méd., 13 juin.

A. CHANTEMESSE. — Résultats de la vaccination antityphoïdique dans la marine française. — *Bull. Acad. de Méd.*, p. 140.

F. RATHERY et MICHEL. — Vaccinothérapie dans la fièvre paratyphoïdique B. — Soc. Méd. des Hôp., 7 avril.

KARL MAYER. — Vaccinothérapie de la fièvre typhoïde chez les vaccinés. — *Mediz. Klinik.*, 2 janvier.

HALLION et MÉRY. — Modifications de la leucocytose sanguine à la suite d'injections successives de vaccin T. A. B. chauffé. — C. R. Soc. Biologie, t. LXXIX, p. 1026.

H. MÉRY et J. HALLÉ. — Bulletin Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1916.

NOBÉCOURT et PEYRE. — Sur quelques manifestations de la maladie vaccinale consécutive aux injections antiparatyphiques. — Réunion médico-chirurgicale de la V^e armée, 28 octobre.

BOUThIER et CHAUVIN. — Vaccination antityphoparatyphoïdique et azotémie. — Réunion médico-chirurgicale de la V^e armée, 28 octobre.

HELEN, F. M. WILLIAMS. — *Journal of Immunology.*, t. I.

1917

F. WIDAL et T. SALIMBENI. — Réduction du nombre des injections employées pour la vaccination mixte antityphoïdique et antiparatyphoïdique A et B. — *Presse Méd.*, n^o 1 et n^o 46.

H. MÉRY et I. GIRARD. — C. R. Soc. Biologie, t. LXXX, p. 138 et 140.

A. MAUTÉ. — Traitement abortif de la fièvre typhoïde. — *Presse Méd.*, n° 35.

RANQUE et SÉNEZ. — Statistique sur 120 cas de vaccinothérapie au cours de la fièvre typhoïde. — *Bulletin Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 juillet, p. 950.

— Vaccination préventive et vaccinothérapie de la fièvre typhoïde par le vaccin iodé. — *Annales de la Faculté de Méd. de Montevideo*, p. 586-644, oct.-nov. 1917.

— Une méthode de dosage des sensibilisatrices chez les vaccinés par le vaccin antityphique iodé. — *Marseille Médical*, 15 février.

J. CUNNINGHAM, H. C. BROWN et K. R. IYENGAR. — *Ind. Journ. of Med. Research*, t. V.

L. TRIBONDEAU. — *C. R. Soc. Biologie*, t. LXXX, 20 oct.

A. CASTELLANI et F. TAYLOR. — Combined vaccination with multiple vaccines. — *Journ. of trop. med. a. hyg.*, 1^{er} novembre.

PETZETAKIS. — La vaccinothérapie de la dothiéntérie par les injections intra-veineuses de vaccin antityphique. — *Lyon Médical*, octobre 1917.

GOUBAU. — Traitement des convalescents typhiques et paratyphiques, porteurs de germes par l'auto-vaccination à doses répétées. — *Archives médicales belges*, n° 7.

F. P. GAY. — *Journal of tab. clin. med.*, t. II.

O. TEAGUE et HELEN MC. WILLIAMS. — Expériences se rapportant au traitement de la fièvre typhoïde par l'injection de vaccin antityphique dans les veines. — *Journal of immun.*, t. II, p. 167, 185, 193.

1918

D. NÚÑEZ. — Le traitement de la fièvre typhoïde par le vaccin iodé de Ranque et Sénez. — *Bol. del Consejo nacional de Higiene*, mars 1918, t. XII, n° 137.

- J. DANYSZ. — L'évolution des fièvres typhoïde et paratyphoïde et du choléra. — *Presse Méd.*, n° 4.
- M. W. BENSIS. — Vaccination antityphique par le vaccin de Chantemesse. — *Réun. Biol. d'Athènes*, 2 janvier.
- ZIVY. — Ostéo-périostite typhique et vaccinothérapie. — *Soc. de Biol.*, 23 février.
- O. MARTIN. — *Soc. médico-chirurgicale de la XIII^e région*, 20 juin.
- L. TRIBONDEAU. — *Soc. de Biologie*, 9 février 1918.
- L. MOIGNIC et A. SÉZARY. — Nouvelle méthode de vaccination antityphoïdique. Le Lipo-vaccin T. A. B. — *Actualités méd.*, 1918.
- LE MOIGNIC et J. GAUTRELET. — *C. R. Ac. des Sciences*, t. CLXVI, février.
- LIEBERMANN et ACEL. — Immunisation contre la fièvre typhoïde, d'après le mode de vaccination contre la variole. — *Bull. Klin. Woch.*, p. 450.
- RANQUE et SÉNEZ. — Procédé d'auto-uroculture pour la recherche des bacilles typhiques et paratyphiques. — *Soc. de patho comparée*, sept. 1918.
- FIESSINGER, RANQUE et SÉNEZ. — Influence du milieu sur les qualités des antigènes bactériens. — *Soc. de patho comparée*, octobre 1918.
- A. G. AULD. — Pyrogenic Therapy, *The British méd. Journal*, p. 195.
- F. BEZANÇON et LEGROUX. — Essais de bactériothérapie dans la grippe. — *Bull. Acad. Méd.*, 14-1-19.

1919-1920

- P. NOLF. — Les injections intra-veineuses de peptone dans les maladies infectieuses. — *Presse Méd.*, 1919, n° 11.
- F. RATHERY. — Vaccinothérapie des maladies typhoïdes. — *Journal médical français*, mars 1919, n° 3.
- BÉSREDKA. — De la vaccination contre les états typhoïdes par

la voie buccale. — *Ann. Inst. Past.*, t. XXXIII, n° 12, 1919.

E. FRIEDBERGER. — *Zeitsch. für Immunitätsforsch.* I, Orig. 1919.

D. MINELLE. — L'auto-vaccinothérapie de la fièvre typhoïde. — *Journal des praticiens*, 14 février 1920, n° 7.

H. MÉRY. — Vaccinothérapie antityphoïdique par voie sous-cutanée et vaccinothérapie colibacillaire. — *Bulletin médical*, 1920, n° 18.

L. FOURNIER et A. SCHWARTZ. — Vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde par voie digestive. — *Bulletin Médical*, 27 mars 1920.

N. FIESSINGER. — La protéinothérapie et la protéosothérapie d'après les recherches modernes. — *Journal des praticiens*, 1920, n°s 12 et 13.

F. WIDAL, P. ABRAMI et ET. BRISSAUD. — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique : signification de l'hémoclasie. — *Presse Médicale*, 1920, n° 19.

P. PRUVOST. — Ce qui peut guider dans le choix d'un vaccin ou d'un sérum. — *L'Hôpital*, mai 1920, n° 23.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Historique.....	9
Les vaccins antityphoïdiques.....	13
Mode d'action des vaccins.....	25
Technique de la vaccinothérapie.....	32
Réactions vaccinales.....	37
Porteurs de germes. — Action de la vaccinothérapie....	41
Résultats.....	44
Observations.....	51
Conclusions.....	83
Bibliographie.....	85
